2000年诺贝尔奖得主

坎德尔的探索之旅

追寻记忆的痕迹

【美】Eric R. Kandel 著

罗跃嘉 等译校

In Search of Memory

The Emergence of a New Science of Mind

中国轻工业出版社

VISIT...

LANZAROTE Caliente.COM

2000年诺贝尔奖得主
坎德尔的探索之旅

追寻记忆的痕迹

[美] Eric R. Kandel 著
罗跃嘉 等译校

In Search of Memory
The Emergence of a New Science of Mind

中国轻工业出版社

追寻记忆的痕迹

2000年诺贝尔奖得主
坎德尔的探索之旅

追寻记忆的痕迹

Eric R. Kandel

In Search of Memory
The Emergence of a New Science of Mind

译者序

如果说神圣的科学殿堂是一座象牙塔，那么诺贝尔奖获得者则是塔尖上的璀璨明珠。本书带领读者走进诺贝尔生理学或医学奖得主埃里克•坎德尔（Eric Kandel）教授的生活，重现这位科学大师的成功之路。本书讲述了他的专业领域怎样从历史转到医学，从精神分析转向致力于揭示大脑的奥秘，也生动描写了他在童年时遭遇纳粹迫害犹太人，从奥地利流亡美国的经历，以及他对自己的祖国（奥地利）当年追随法西斯德国的深刻反思。

从1901年颁发诺贝尔奖至今，共有760人和18个组织获此殊荣，其中获诺贝尔生理学或医学奖的近200人。认知神经科学是研究人类认知与智能活动的本质及其神经基础的科学，在分子（基因）、细胞、网络（神经回路）、脑区、全脑、行为等各个水平上对人类所有初级和高级的精神活动的心理过程和神经机制，包括感知觉、运动、注意、记忆、语言、思维、情绪、意识等方面开展研究。简言之，它研究认知活动的脑机制，自20世纪90年代以来成为发展最为迅猛的一门新兴科学。进入21世纪，与认知神经科学相关的工作频频获得诺贝尔生理学或医学奖：2000年得主为瑞典科学家Arvid Carlsson、美国科学家Paul Greengard和Eric Kandel（本书作者），他们在研究脑细胞间信号的相互传递方面获得了重大发现，2003年，美国科学家Paul Lauterbur和英国科学家Peter Mansfield获奖，他们在核磁共振成像技术上获得关键性发现，最终导致磁共振成像仪的出现，这一技术成为目前认知神经科学的最主要的研究方法之一；2004年，美国科学家Richard Axel和Linda Buck因对气味受体和嗅觉系统组织方式的研究中揭示了人类嗅觉系统的奥秘，而获得了诺贝尔奖。他们的获奖从一个侧面表明了认知神经科学作为生命科学的一个分支所占有的重要地位。

在中国，“脑与认知科学”被列入国家中长期科学发展纲要，成为八大前沿科学领域之一。2005年初，科技部同时批准建立两个国家重点实验室——北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室和中国科学院脑与认知科学国家重点实验室，充分说明认知与脑科学在中国受到的重视及广阔的前景。本人曾组织“认知神经科学国际学术研讨会”（2002年，青岛），在2006年初出版《认知神经科学教程》，并有幸成为2个国家重点实验室之一的负责人。本书的翻译出版，也是我本人对中国认知神经科学事业的一点微薄贡献。

我乐意承担此书的翻译，除了它本身的魅力，也要感谢北京大学朱滢教授的推荐。我组织了课题组的李新影（第11~19章）、南云（第4~10章）、曲琛（第20~28章）、顾媛媛（第1~3章，第29~30章）进行翻译工作，她们有的是刚出站的博士后、刚毕业的博士，也有在读的博士研究生，或刚入学的硕士研究生，其背景来自医学、心理学或英语等多学科领域。前期工作结束之后，我们又进行了封闭式的集体校正，大家的认真工作和团结协助使得该中文版能与英文版同年出版，以最快速度与中国读者见面。本书作者坎德尔教授得知中文版问世的消

息，非常高兴，亲自为中文版撰写了“中文版序”，为本书增色不少。“万千心理”对本书的翻译出版非常重视，策划编辑孙琦更是倾注了大量的心血，在此一并感谢。

金秋十月，清风送爽，北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室组织的第一届认知神经科学国际学术大会（the1st Sino-West Exchange Conference in Cognitive Neuroscience）在北京隆重开幕，包括诺贝尔奖获得者哈佛医学院的Hubel教授、10多位中外科学院院士和数百名中外认知与脑科学领域的科技工作者将相聚一堂，本书的出版为这次认知神经科学的盛会奉上一份小小的礼物。最近，中国科协邀请6名诺贝尔奖获得者访问北京，引发了北京的科学热。如果诺贝尔奖得主的著作在中国发行、诺贝尔奖得主的来访能够激发大众对科学的兴趣，促进认知神经科学乃至中国科学事业的发展，也不违本书中译本出版发行的初衷。

罗跃嘉

北京师范大学认知神经科学与国家重点实验室主任

2006年10月8日于京师园

中文版序



我的著作《追寻记忆的痕迹》（In Search of Memory）已翻译成中文并在中国出版，欣闻此讯，倍感荣幸。近年来，到美国学习神经科学的中国学生质量之好为我亲眼所见。从他们身上我可以看出，中国科学家的研究为椎动新兴认知神经科学的发展发挥了日益重要的作用，这一点是毫无疑问的。从20世纪40年代冯德培[1]教授的经典研究到最近蒲慕明[2]教授所做的工作，中国学者们在突触可塑性的研究方面做出了开创性的贡献，可谓影响深远。我们唯一期待的是将来更加伟大的科学发现。在此，我非常感谢北京师范大学认知神经科学科学与国家中点实验室主任罗跃嘉教授以及他的课题组成员，是他们将本书中文版呈现在了中国学生和广大读者的面前。

(Eric Kandel)

2006年8月

序言

21世纪，科学界面临的核心挑战之一是从生物学角度研究人类的心理。科学家们的目标是极力去理解知觉、学习、记忆、思维、意识的生物学基础，以及自由意志的范围。就在几十年前，生物学家在心理加工的研究中占有一席之地还是一种梦想。20世纪中叶之前，科学界尚无法认可利用生物学方法，即可能在分子水平上进行认知心理研究——分析和探索这一宇宙中最复杂的加工系统的奥秘。

在过去50年中，生物学所取得的巨大成就已使得这一梦想成为现实。美国生物学家James Watson和Francis Crick于1953年发现DNA的双螺旋结构掀起了生物学领域的一场革命。他们的发现为了解基因信息如何控制细胞功能提供了理论框架，解释了基因怎样被调节、基因怎样产生决定细胞功能的蛋白质，以及生命的发育机制怎样控制基因和蛋白质的激活与抑制，从而决定生物的形体结构。这些卓越的成就使得生物学成为与物理学和化学并驾齐驱的核心科学之一。

在融会了新的知识理念的基础上，生物学充满信心地向科学界最崇高的目标迈进，那就是研究人类认知心理的生物学基础。长期以来，人们认为这一目标是哲学的、非科学的，但现在已无疑成为科学界的一个重大的前沿问题。事实上，当回顾20世纪最后20年时，很可能会看到这样一个惊人的事实：这段时期对人类心理最有价值的发现和见解，并不是来自于传统的与心理学相关的学科——哲学、精神分析学或心理学本身，而是源自这些学科与脑生物学的结合。这种多学科的融合基于近年来分子生物学领域所取得的巨大成就，其结果是诞生了一门新兴的认知神经科学，即认知分子生物学，其核心思想采用分子生物学的知识和方法来探索人类生命的未解之谜。

这一新兴科学基于以下五大基本原理：

第一，脑与心理的合二为一。大脑是一个复杂的具有计算能力的生物器官，它构建我们对世界的感知，调节我们的思维和情绪，并且控制我们的行为，不仅包括那些简单的运动行为如奔跑和进食，还包括人类特有的复杂行为如思维、言语和艺术创造。从这个角度来看，心理是由大脑执行的一系列操作，就像行走是由腿完成的连贯动作一样，只不过心理加工要比走路复杂得多。

第二，大脑的每种心理功能，从最简单的反射到最富创造性的语言、音乐和艺术创作，都是由不同脑区的特定神经回路来实现的。这就是为什么我们更倾向于使用“广义的认知神经生物学”，因为它能够反映出心理加工是由一些特定的神经回路来完成的，而“狭义的认知神经生物学”意味的是一种心理加工的全部操作都只由某个单独的脑区来完成。

第三，所有这些神经回路都是由相同的基本信号单位——神经元组成的。

第四，神经回路通过细胞内的特殊分子在其内部以及神经细胞之间发出信号。

第五，在数百万年的进化中，这些特殊的信号分子几乎完全被保留了下来。其中有些分子不但存在于我们最远古祖先的细胞中，也存在于现有的进化而来的单细胞生物（如细菌、酵母）和简单的多细胞生物（如蠕虫、苍蝇与蜗牛）的细胞中。无论古老还是现代的生物学机制，都是通过相同的分子来控制我们的日常生活，并使得我们适应瞬息万变的环境。

因此，我们从新兴的认知神经科学获得的不仅是对我们自身的了解——我们如何知觉、学习、记忆、感受和行为，而且也是从生物进化的角度对人类整体的重新认识。这让我们不得不感谢我们的祖先，因为低等生物使用的分子不断进化产生了人类的心理，并且那些调节各种生命过程的分子机制被完好地保存至今，并应用到我们的认知活动中。

由于认知神经生物学对个体和社会皆有着潜在的重大意义，现在科学界已经公认认知神经生物学将成为21世纪的主导科学，其重要性如同基因生物学对于20世纪科学发展的意义。

早在两千多年前，伟大的思想家苏格拉底和柏拉图就开始了对心理加工本质的思考。从那之后，这一直是西方思想领域的中心问题。而这一新兴的认知神经科学使我们能够进一步探讨这一悬而未决的疑问，为我们了解和解决影响日常生活的心理加工这一重大问题提供了实践的方法。科学已不再是科学家独有的领地，而是成为现代生活和当代文化的一个组成部分，几乎每天媒体都在报道大众无法理解的各种技术信息。人们在读到阿尔茨海默病[3]和老龄化引起记忆缺失的文章时，常常不能理解这两种记忆损伤之间的不同。前者的失忆是不断恶化的、破坏性很强的改变，而后者则是相对缓慢的、良性的变化。而今人们也听说认知科学在迅速发展，却并不清楚这个领域的研究内容，人们还得知基因影响行为，某些基因的功能障碍会导致精神紊乱和神经疾病，却不知道基因是如何运作的；最后，人们还听说不同性别在智能上的不同会影响男性和女性的学术与职业道路，但这是否意味着男性和女性之间存在着脑结构的不同呢？二者的学习方式又有何不同呢？

在生活中，我们需要为自己和公众做出一些重要决策，而这些决策行为都包含着从生物学角度对心理加工的理解，例如，一些决定将会产生于我们试图理解什么是正常行为、什么是精神障碍和神经疾病的过程中。因而每个人都应获得最有效的、通俗易懂的科学信息以便在生活中做出正确的决策。我同意当前科学界的这种观点，即我们有责任向公众提供这类信息。

在我从事神经科学研究的早期，我意识到就像科学家渴望解释新兴的认知神经科学一样，没有科学知识背景的人们也热切地想学习这门新科学。这促使我和James H.Schwartz（我在哥伦比亚大学的同事）一起撰写了《神经科学的原理》一书，作为大学及医学院的入门教科书，该书现在已经印到第五版了。在这本教科书出版之后，我们经常被邀请去为社会大众做一些脑科学的科普讲座。

这样的经历使我相信，普通百姓是希望并愿意努力去理解脑科学

的，只要科学家也愿意去告诉他们。因此，我编写了这本书，为没有科学知识背景的普通读者来介绍这门新兴的认知神经科学。我的目的在于，用简单的语言去解释新兴的认知神经科学，它是如何与生物学一样，从早期科学家的理论和观察，发展到今天这样一门实验性的科学。

2000年秋天，我因对大脑记忆储存的研究获得了诺贝尔生理学或医学奖，当时所有的诺贝尔奖得主都应邀写一篇自传，这也是我撰写此书的另一个动力。在写自传的过程中，我比以往更加清楚地意识到，我对记忆本质的兴趣根植于我在维也纳的童年经历。当我惊喜地发现我的研究让我置身于当代科学的一个伟大历史时期，并成为世界杰出生物学家群体中的一员，这也使我心存感激。在工作中，我结识了一些位于生物学和神经科学的发展前沿的一流科学家，与他们的往来和交流对我的研究产生了巨大的影响。

因此，我在这本书里加进了两个内容：一个是在过去50年间认知神经研究领域所取得杰出科学成就的学术史；另一个是我的个人生活经历以及过去50年的职业生涯。我追溯了在维也纳的儿时经历是如何引起我对记忆的强烈兴趣。这一兴趣首先体现在对历史和精神分析的爱好，然后转到脑生物学领域，最后进入了记忆的细胞和分子加工这一特定的研究领域。因此，本书——《追寻记忆的痕迹》是我个人对记忆问题的探索，如何与最崇高的科学事业进行交叉——力图从细胞和分子的生物学角度来研究认知心理加工。

第一卷

除了生物学的存在，影响成们生活的不是真实的过去，而是成们对过去的印象。这些印象常常是结构严密，并且经过重重筛选的，有如神话般不可言喻。对过去的印象和象征性的构建就像遗传信息一样刻入成们的意识中。每一个历史时期都在当代和过去的深化背景中映射着其本身。

——选自George Steiner，《蓝胡子的城堡》

（In Bluebeard’s Castle,1971）

第1章 个人记忆与记忆存储的生物学基础

记忆总是让我觉得不可思议。试想一下，你可以随意间想起在遥远的过去所发生的事情：例如，你中学或者大学生活的第一天，你的第一次约会，或是你的初恋。在回忆的过程中，你并不仅仅是记起某件事，同时也在重新体验这件事情发生时你的所见所闻所感，当时的情境氛围、具体的时间地点、聊天的内容，甚至是你的情绪状态。回忆也可能是对过去某段记忆的重新塑造，有时记忆也会被歪曲。回想过去的某段经历恰如一种精神之旅，它使我们穿越时空限制，并且能够在完全不同的维度之间来去自如。

这种精神之旅使我能够在写这句话的时候，离开我能眺望纽约哈得逊河的书房，将自己带回到66年前，向东穿过大西洋，回到我的出生地，那里是我父母经营玩具店的城市——奥地利的首都维也纳。

还记得那是在1938年11月7日，也就是我9岁生日的那天，我父母送了一个我一直渴望得到的生日礼物——一个电动遥控的汽车模型。那是一辆精美的蓝色小汽车，色泽光亮，汽车里面有一根长长的电缆，将它的发动机与方向盘相连。通过操纵方向盘，我可以控制汽车的行驶方向，把它开到我想开到的地方。在接下来的两天中，我尽情地遥控我的小汽车，把它开到我家公寓的每个角落：穿过客厅，进入饭厅，钻过我和父母、哥哥每晚用餐的饭桌，开进卧室又兜出房间，玩得十分开心也越来越顺手。

但是我的快乐是短暂的。两天以后的傍晚时分，门外传来惊心动魄的敲门声。直至今天，那重重的敲门声还是令人震撼。当时我的父亲还没从店里回来，是母亲去开的门。然后进来了两个自称是纳粹便衣警察的人，命令我们打点行囊后尽快离开我们的公寓。那两个警察给了我们一个地址，告诉我们在接到另行通知之前先寄宿到那个地方。母亲和我只装了一些换洗衣服和洗漱用品，但我的哥哥Ludwig很有先见之明地带上了他最值钱的两件物品：邮票集和硬币集。

我们背着行囊，步行了几个街区，来到素未相识的一对富裕的犹太老夫妇的家。他们宽敞的家具齐备的公寓让我觉得很雅致。我对房子的男主人印象很深刻：他在睡觉的时候会穿着完全不同于我父亲的、装饰精美的睡袍，戴着用以保护头发的睡帽，并且在上嘴唇系着一个用来维持其胡子形状的护围。虽然我们三人侵犯了那对老夫妇的隐私，但他们对我们十分体贴和大方。富裕的他们和我们一样，对寄宿到其住所感到惊讶和不自在。我母亲对影响到他们的生活而深感困窘，意识到他们一定对三个陌生人突然闯进他们的生活而感到不安。我清楚地记得当时自己住在这对夫妇精心打点的房子里的担心和害怕。但是使我们焦虑的最主要根源不在于住在陌生人的家中，而在于我的父亲。因为他突然失踪，我们却不知道他身在何处。

几天之后，我们终于获准回到自己的家中。但是公寓已经不是我们离开时的样子了。房子被洗劫一空，所有值钱的东西都被拿走了：我母亲的皮衣、珠宝、我们的银餐具、镶着花边的桌布、我父亲的一些衣服以及我所有的生日礼物，其中包括我那辆精美的色泽光亮的遥控蓝色小汽车。但是令我们万分欣慰的是，在11月19日，也就是我们回到住所的几天之后，我的父亲回来了。他告诉我们他和另外上百个犹太人被围捕，关在军营里。父亲能够获释是因为他证实了他曾在奥匈盟军的军队当过兵，在第一次世界大战期间曾为德国而战。

关于那段日子的记忆：日益纯熟地在家里遥控我的小汽车，听到“砰砰”的敲门声，被纳粹警察命令住到陌生人的房子里，发现家里遭劫，父亲的失踪和归来，是我关于童年生活最强有力的记忆内容。后来我才理解这些记忆中的事情是发生在“水晶玻璃之夜”（calamitous night），那个不幸的夜晚不仅打碎了维也纳犹太教堂和我父母商店的玻璃窗，而且粉碎了整个德语世界中无数犹太人的生活。

回顾过去，我的家庭在当时还算是幸运的。比起那些数百万不得不活在纳粹政权统治下的犹太人，我们所受的苦难是微不足道的。在经过令人羞辱和恐惧的一年之后，当时14岁的Ludwig和我得以离开维也纳去往美国，和我们的祖父母一起住在纽约。我们的父母在六个月后和我们团聚。虽然我和我的家人在纳粹政权下只生活了一年，但是在维也纳的那最后一年中我所经历的惊慌、贫穷、羞辱和恐惧，决定了我以后的人生。

一个人将成年生活中的复杂兴趣和行为，追溯到他或她的童年和少年期的特殊经历，这不是一件容易的事情。但我却禁不住将我后来的兴趣——人们如何言行举止、动机的不可预测性和记忆的持续性——联系到我在维也纳所待的最后一年的时光。犹太人大屠杀后的时代主题之一是“永不忘记”，它告诫子孙后代要警惕反犹太主义、种族歧视、仇恨等一系列引发纳粹暴行发生的激进思想。我所做的科学研究就是分析并铭记这句箴言的生物学基础，即大脑中的记忆过程。

在维也纳那最后一年的记忆首先影响到我的学习兴趣。我在美国念大学的时候，我还没对科学产生兴趣，而是痴迷于奥地利和德国的当代历史，并且打算成为一名历史学家。我竭力去了解那些灾难事件发生时的政治和文化背景，并试图分析一个在前一刻还那么爱好艺术和音乐的民族，如何在下一刻就犯下最粗野残暴的罪行。当时我写了一些关于奥地利和德国历史的学期论文，其中包括一篇获奖论文，是德国作家有关纳粹主义的产生和起源等内容。

在1951到1952年期间，也就是我在大学念书的最后一年，我对心理分析（psychoanalysis）产生了强烈的兴趣。心理分析是一门通过分析个人早期记忆和经验来理解人们的动机、思维和行为的非理性根源的学科。由于在20世纪50年代早期，大多数在职的心理分析学者同时也是内科医师，因此我决定去医学院学习。在医学院学习期间，我目睹了生物科学发生的历史性革命，并觉察到关于生物本性的谜团很可能即将被解开。

1952年，正是我进入医学院的时候，科学家刚刚发现DNA的基本结构，细胞的遗传和分子运作方式也因此刚刚被科学手段所揭示。当时我就意识到，假以时日，研究会进一步深入到组成整个宇宙中最复杂的器官——人类大脑的神经细胞。就是在那个时候，我开始思考以生物学方法探索学习和记忆的奥秘：过去的维也纳方言是怎样在我大脑的神经细胞中留下长久的痕迹？我家公寓的三维空间图像是怎样被编码成我脑海中浮现的内部空间表象？那重重的敲门声所带给我强烈的恐惧感是如何持久地刻入到我的脑分子和细胞结构中，以致在半个多世纪之后我还能够生动地重新体验当时的所见所感？这些上一辈人无法回答的问题，正催生出一门新兴的认知神经生物学。

令我产生一系列思考的那次革命，它将生物科学从一个主要为描述性的领域变成了一个具有坚实的遗传学和生物化学基础的系统科学。在分子生物学出现之前，三个全新的观点在生物学领域相互孤立存在：达尔文的进化论（认为人类和其他动物都是从与其自身非常不同的简单的生命形式逐渐进化而来）、体型和性格遗传的基因基础以及细胞理论，即所有生物的基本组成单元。分子生物学通过分析单个细胞的基因和蛋白质的活动将这三个观点整合在了一起。分子生物学发现，基因是遗传的基本单位，因而是进化的驱动力，并且揭示出基因所产生的蛋白质是细胞功能的基础。通过分析生命过程的基本元素，分子生物学揭示了所有生命形式的共同特性。分子生物学所受到的关注甚至比量子力学或宇宙哲学等其他在20世纪发生重大科学革命的领域还要多。这是因为它直接影响着我们的口常生活，涉及我们之所以成为“人”这一核心问题。

新兴的认知神经科学是在我职业生涯的50年中逐渐形成的。万里长征的第一步发生在20世纪60年代。心理的哲学、行为主义心理学（研究实验动物的简单行为）、认知心理学（研究人类复杂的心理现象）融合而成了现代认知心理学（modern cognitive psychology）。这门新学科试图从老鼠、猴子到人类的研究中，发现复杂的心理加工的共同生物基础。后来现代认知心理学的研究对象，拓展到更为简单的无脊椎动物，比如蜗牛、蜜蜂和苍蝇。这一新学科的实验方法很严谨，并且有很强的理论基础。它重点研究的行为范围从无脊椎动物的简单反射延伸到最高级的人类心理加工，比如注意、意识和自由意志的本质，而这些正是传统的精神分析所关注的问题。

20世纪70年代，认知心理学（心理科学）与神经科学（脑科学）开始结合，将探索大脑加工过程的生物学方法引入到现代认知心理学，从而产生了认知神经科学（cognitive neuroscience）。从20世纪80年代开始，认知神经科学因为脑成像技术的出现而获得了巨大的进展。脑成像技术使脑科学家实现了观察人脑内部活动的梦想，即在人们执行高级的大脑功能（比如知觉到某个视觉图像、思考某个空间路线、开始某个自发行为）时，观察大脑各皮层区域活动模式。这种技术通过测量神经活动的指标来实现。例如，PET（正电子发射断层扫描技术）测量大脑的能量消耗；fMRI（功能性磁共振成像技术）测量脑血流的耗氧量。而在20世纪80年代早期，认知神经科学与分子生物学结合，导致了一门新兴的认知神经科学——认知分子生物学（molecular biology of

cognition）的诞生。这门新科学使我们能够在分子水平探索和研究思维、感觉、学习和记忆等心理加工过程。

每次变革的发生都有其根源，新兴的认知神经科学诞生的这场革命也不例外。虽然在心理加工研究中，生物学发挥关键性作用的时间并不长，但生物学的作用影响我们对自身的认识已不是一点儿时间了。在19世纪中叶，查尔斯•达尔文（Charles Darwin）提出：人类并不是被上帝独一无二地创造出来的，而是从低等生物逐渐进化而来的；所有的生物从根本上都是从一个共同的祖先演化而来，即生命起源于自身的进化。他甚至还大胆地假设，进化的驱动力不是一个有意识的或神圣的意图，而是一个基于遗传变异、全然机械的分化程序，一个自然选择的"盲目"过程。

达尔文的思想对大多数宗教教义来说，是一个直接的挑战。生物学的初衷是解释自然的神圣创造，而他的思想撕毁了宗教和生物学之间的历史协议。现代生物学最终使我们相信，各种各样的美丽生物只是核酸合成的产物，即DNA的双螺旋结构序列。

新兴的认知神经生物学在潜在意义上更加具有挑战性。它认为不仅我们的躯体是从动物祖先进化而来，我们的大脑以及负责最高级的心理加工（如自我意识和对他人的意识、对过去和将来的意识）的特殊分子，也是进化的结果。此外，这个新兴的认知神经生物学还提出，意识是一个生物范畴，在不久的将来还可以这样解释：神经细胞群的相互作用而形成的分子传导信号通路是意识的基础。

我们大部分人都能欣然接受实验性科学研究得到的成果。例如，我们乐意接受这一事实：心脏不是情绪产生的器官，而是由肌肉组成的在循环系统中发挥泵血功能的器官。然而，人类的精神和心灵源自一个生理器官——大脑，这一观点对于某些人来说却是一种全新的，也是令人惊异的看法。他们很难相信，大脑这样一个加工处理信息的器官所拥有的不可思议的能力不是通过某种神秘的过程，而是通过数量巨大的、各种各样的神经细胞复杂的相互作用而实现的。

对从事脑研究的生物学家来说，将实验方法应用到人类行为研究中，并不会使心理失去其所拥有的独特魅力。同样，生物学家也不担心对心理的研究会因描绘大脑各个组成部分及其活动的还原论分析而显得零碎。相反，大部分科学家相信，生物学分析方法很可能会拓展我们对心理的力量和复杂性的了解。

事实上，通过综合行为主义心理学和认知心理学，以及神经科学和分子生物学，新兴的认知神经科学现在已经可以回答哲学家们一直思索了数千年的问题：大脑是如何获取客观世界的知识的？大脑中有多大部分是遗传而来的？先天的心理功能是否使我们以一种既定的方式感知世界？当我们学习和记忆时大脑发生什么生理变化？一个只持续几分钟的经历是如何延续为一生的记忆的？这些问题已经不再是思辨性的哲学研究课题，而成为了当今实验研究中硕果累累的领域。

新兴的认知神经科学提出的见解让我们更好地了解大脑用于记忆存

储的分子机制，这种贡献是显而易见的。记忆，这种获得并存储信息的能力，如日常事务般简单，又如抽象知识般复杂。记忆是人类行为中最引人注目的一个方面，它使我们能够在一瞬间汇集需要的信息并立即解决日常生活中遇到的问题。从更大的意义上说，记忆使我们的生活具有连续性，它能给我们提供一幅与现在脑海中的体验连贯的过去的画面。这幅画面可能并不合理、精确，但它能持续存在。没有记忆的联结功能，人的经历将会分裂成如生活中的瞬间一样繁多的片断。记忆使我们沿着时光隧道去旅行；没有记忆，我们将无法意识到我们自己的个人经历，无法拾起生活中开心的闪光点。我们因我们所学所忆而成为我们自己。

记忆最好的功能在于它能使我们轻易回想起生活中开心的事，冲淡创伤和失望的负面情绪。但是并非所有的记忆都是积极的，正如我对1938年在维也纳那段日子的记忆。有时，可怕的记忆会残留，并且破坏人们的正常生活，比如一些亲身经历战争、强暴或自然灾害等可怕事件的人，会患上创伤后应激障碍。

记忆的关键作用不仅体现在维持个人身份的持续性，而且体现在许多世纪以来文化的传播、社会的演变和延续的过程中。虽然，大约15万年前现代人首先在东非出现后，人脑的大小和结构没有再发生变化，但是千百年来，人们的学习能力和对历史的记忆已经通过共享学习即文化传播而繁衍至今。文化的演变是适应的一种非生物方式，和生物进化一起，将过去的知识和适应性行为世代相传。从古至今，人类所有的成就都是千百年来通过口授笔记所积累的共有记忆的产物。

共享记忆能够丰富我们的个人生活，同理，记忆的损伤会破坏我们的自我意识。记忆起着连接过去和现在、自己和他人的作用，失去记忆对婴儿和成人所造成的痛苦是一样的。影响记忆的常见疾病包括唐氏综合征（Down’s syndrome）、阿尔茨海默病和老龄化引起的记忆缺失。事实上，我们现在了解到记忆的缺损还会引起精神障碍，如精神分裂症、沮丧和焦虑状态，这些障碍又加重了有缺陷的记忆功能运作的负担。

新兴的认知神经科学为进一步了解记忆的生物学基础提供了新的希望，这将使更有效地治愈记忆缺失、减轻持久的可怕记忆带来的痛苦成为可能。事实上，新兴的认知神经科学很可能在日后被广泛应用到健康治疗的临床实践中。但是它并不单单只是为了寻找治愈相关疾病的方法，它还试图揭示意识的奥秘，其中包括最神秘的一个疑问——每个人的大脑是如何产生独一无二的自我意识的。

第2章 维也纳的童年生活

在我出生的年代，维也纳是德语世界中最重要的文化中心，只有魏玛共和国的首都柏林可以与之相提并论。维也纳因其卓绝的音乐和艺术而久负盛名，并且它还是医学科学、精神分析学和现代哲学的诞生地。另外，维也纳浓厚的学术传统为文学、科学、音乐、建筑、哲学和艺术的研究提供了坚实的基础，而这些研究正是现代许多思想的源头。这个城市是许许多多不同流派的思想家的故乡，其中包括精神分析学的创始人弗洛伊德（Sigmund Freud）、知名作家穆西尔（Robert Musil）和卡内提[4]（Elias Canetti）、现代哲学的创始人维根斯坦（Ludwig Wittgenstein）和波普（Karl Popper）。

维也纳的文化是一种非同一般的力量，而且其中很大一部分是由犹太人创造和培养的。1938年维也纳文化的崩溃——我在那一年的经历以及自那时起我对这个城市及其历史的了解——很大程度上决定了我的一生。这一认识加深了我对维也纳这一非凡城市的感激之情，同时也使我对它的衰落感到无比惋惜。这种惋惜之情也因维也纳是我的出生地与我的故乡而更甚。

我的父母在维也纳相遇相知，并于1923年结为夫妇（图2.1）。当时我的父亲刚刚在Kutschkergasse街的第18区开了一家玩具店（图2.2）。Kutschkergasse街是一个很热闹的街区，那儿还有一个农产品市场，叫做Kutschker市场。我的哥哥Ludwig于1924年出生，比我大五岁（图2.3）。我们一家住在第9区Severingasse路的一间小公寓里。第九区是一个中等阶级的社区，靠近医学院，离弗洛伊德在Bergasse街19号的故居不远。由于我的父母都在玩具店工作，家里轮流由不同的全职保姆照顾哥哥和我。



图2.1 我的双亲Charlotte和Hermann Kandel 摄于1923年的结婚照（Eric个人收藏）



图2.2 我的父母在Kutschkergasse街的玩具店照片。当时我的母亲与我和哥哥在一起（Eric个人收藏）



图2.3 我的哥哥和我摄于1933年。当时我3岁，哥哥Ludwig 8岁（Eric个人收藏）

我念书的学校所在的街道名副其实，叫做学校街，处于从我家公寓到我父母玩具店的半中央。就像大多数维也纳的小学那样，我所在小学的课程也安排得传统而严谨。我和我那极其有天赋的哥哥同进一所学校，并且跟随同样的老师学习。在维也纳的童年时期，我觉得哥哥Ludwig所拥有的非凡的艺术鉴赏力是我永远都无法匹敌的。在我开始学习阅读和写作的时候，他已经开始学习希腊语，精通钢琴，并且会安装无线电收音机。

1938年3月，希特勒成功进驻维也纳的几天前，哥哥刚刚首次成功完成了短波收音机接收器的安装。希特勒被维也纳公众接待时的情景在我的记忆中一直无法磨灭。在3月13日的傍晚，我和哥哥戴着耳机听着收音机里正广播德国军队在3月12日早晨进军奥地利时的情形。希特勒于当日下午到达，首先穿过他的家乡小镇Braunau am Inn的边界，然后向奥地利的北部城市Linz挺进。Linz的12万民众中大概有10万人倾城而出迎接希特勒，并且齐声高呼："希特勒万岁！"此时广播里传来的背景音乐是带催眠作用的纳粹进行曲，甚至在我听来都觉得引人入胜。3月14日下午，希特勒及其随从抵达维也纳，在宏伟的中心广场受到了20万狂热民众的迎接，而他则像一位统一德语民族的英雄，向人民致意（图2.4）。对于我们兄弟俩来说，人们对这个已经摧毁德国犹太团体的人如此疯狂的支持，是一件十分可怕的事情。



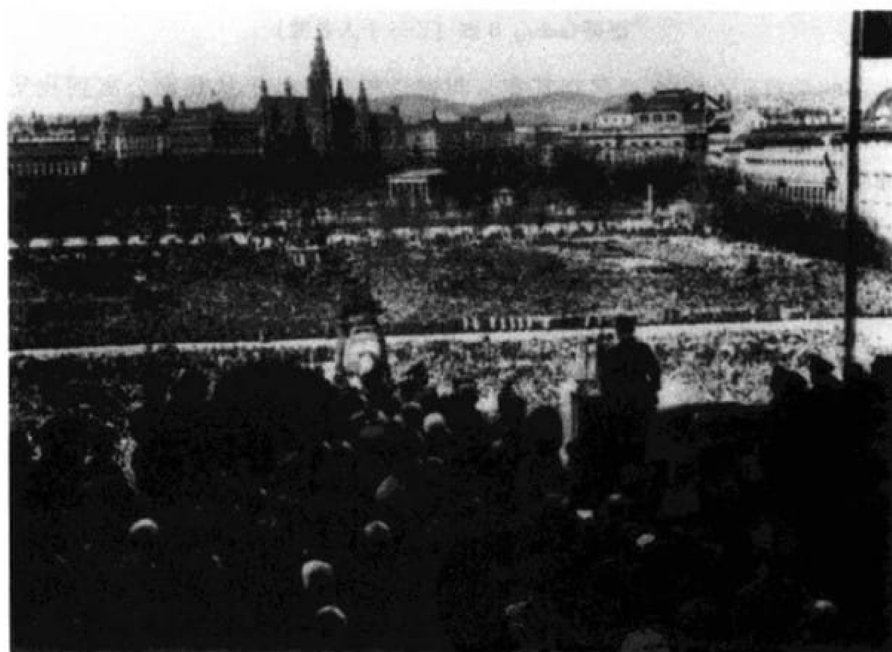


图2.4 1938年3月希特勒进驻维也纳的情形。狂热的人群迎接希特勒，女孩子挥动看饰有纳粹中字标志的旗帜（上图）。希特勒在Heldenplatz广场对维也纳民众发表讲话（下图）。维也纳有史以来最大的一次倾城出动——20万民众前去迎接并听他演讲。

希特勒料想奥地利人会反对德国吞并其国土，因而要求成立一个相对独立的德国之保护国（Kerahaw，2000；Bukey，2000）。但奥地利

的人们（包括那些在48小时前还反对他的人）对他不同寻常的欢迎使他相信，奥地利乐意接受、事实上欢迎被吞并。似乎每个人，从卑微的店主到学术团体中最高层的成员，当时都公开地信奉希特勒。Theodor Cardinal Innitzer——维也纳的一位深具影响力的大主教，曾经一度是犹太团体的守护者，当时却命令维也纳所有的天主教教堂升起纳粹党的旗帜，并敲响教堂的钟声以对希特勒的到来表示敬意。他亲自迎接了希特勒，并向希特勒表示了他自己以及所有奥地利天主教徒的绝对忠诚，并且许诺奥地利的天主教徒将成为伟大德国最忠诚的子嗣，在这个重大的日子投入德国的怀抱。主教提出的唯一要求是尊重宗教自由，并保证宗教在年轻人教育中的地位不动摇。

从希特勒进驻奥地利的那个夜晚开始，所有的苦难降临了。维也纳的暴徒们（包括成年人和年轻人）在奥地利纳粹党的怂恿下，呼喊荐："打倒犹太人！希特勒万岁！摧毁犹太人!"开始了整个国家的暴动。他们到处殴打犹太人、抢夺财物，并用各种方式羞辱犹太人：强迫他们下跪、清洗街道以消除每处反对合并的政治图画。我的父亲也被迫用牙刷清除由维也纳的爱国者，以表示反对合并、鼓励维也纳人民支持奥地利独立的"是的（Yes）"字样，这是维也纳城里体现奥地利独立的最后一点标志（图2.5）。其他的犹太人被强迫用油漆在犹太人的店铺上刷上图样的标记或是"犹太"字样。深谙德国纳粹策略的外国评论家都不禁惊诧于奥地利民众当时的暴行。在《维也纳和其犹太居民》一书中，George Berkley引用了一个德国骑兵的话："维也纳人已经在一夜之间做了……直到今天德国人也做不到的事情。在奥地利，不需要组织对犹太人的联合抵制，奥地利人已经自发开始了。"

德国剧作家Carl Zuckmayer为逃脱希特勒的统治于1933年搬迁到奥地利，在他的自传中，他将维也纳在合并后几天的情形描述成一幅梦魇般的画卷。那几天的维也纳就好像：

阎王打开了地狱的大门，放出许多最卑劣最可怕的魔鬼。在我的一生中，我目睹过人类所能见的最赤裸裸的恐怖和惊慌。在第一次世界大战中我参加了数十场战役，经历过敌军的子弹扫射、毒气攻击，在阵地战中越过胸墙。我也目睹了战后时期的混乱：决定性的起义、街道巷战、会议厅的争吵。1923年，我也是希特勒在慕尼黑发动政变时的旁观者，也亲眼目睹了纳粹政党在柏林早期统治时的情形。但这些景象都无法与那些天维也纳的情形相提并论。在维也纳所发生的暴行与德国的强大无关……在维也纳发生的一切是一股充斥着羡慕、嫉妒、辛酸、盲目、恶劣的复仇渴望的浊流。所有良性的本能都缄默了……只有麻痹的群众被释放了……那是暴徒的巫师安息日。所有构成人类尊严的成分都被埋葬了。



图2.5 犹太人被迫清洗维也纳街道上宣传奥地利自由的政治标语图

在希特勒进驻维也纳的第二天，除了与我同是犹太人的一个女同学，所有的同学都开始疏远我。在我平时玩耍的公园里，我遭到了同学的辱骂、羞辱和殴打。在1938年4月底，我所在小学里的所有犹太儿童都被驱逐，转到了离我家很远的一所位于第19区、由犹太教师开办的特殊学校里。在维也纳大学，几乎所有的犹太人被开除，包括40%的学生社团成员和50%的教师。这种对犹太人的恶行在水晶玻璃之夜达到了高潮。所以说，我的遭遇与其他人相比可以说是微不足道的。

我的父亲和母亲年幼时在第一次世界大战发生之前就都来到了维也纳。我的母亲Charlotte Zimels于1897年出生在两班牙北部省份的一个小镇Kolomyya。它与罗马尼亚毗邻，曾经是奥匈帝国的地域，现在是乌克兰领土的一部分。当时这个小镇的居民大概有43000人，约一半是犹太人。在那儿，犹太人的社团有着活泼的文化氛围。我的母亲成长在一个有良好教育背景的中产阶级家庭中。虽然母亲在维也纳大学只学习了

一年，但除了德语和波兰语之外，她还能用英语书写和交流。我的父亲Hermann Kandel于1898年出生在Lvov（Lemberg）附近的一个小镇Olesko，家境贫寒。Olesko小镇大约有25000人，现在也属乌克兰。母亲在初见到父亲的时候就被他英俊、充满活力的外表和幽默的谈吐所吸引。父亲一家在1903年，也就是他5岁的时候搬到了维也纳。在第一次世界大战期间，还在他念高中的时候被充军，参与了奥匈联盟部队的作战并在战役中负伤。战后，父亲就开始工作来养活自己，因而始终未能完成他的高中学业。

我出生在奥匈帝国在第一次世界大战中被击败而瓦解的11年后。在第一次世界大战之前，奥匈帝国是欧洲第二大国家，疆域仅次于俄国。奥匈帝国在东北方扩张到现今的乌克兰，东至现在的捷克和斯洛伐克共和国，南至匈牙利、克罗地亚和波斯尼亚。战后，奥地利的版图骤减，失去了所有语言不同的省份，只保留了说德语的中心地区。因此，奥地利的人口骤减（从5400万居民减至700万居民），同时其政治地位也降低了。

在我的青少年期，维也纳人口接近有200万，学术氛围仍然十分活跃。当时在社会民主党人领导下的地方政府进行了非常成功的社会、经济和医疗改革，得到了社会各界的广泛称赞，我的父母和他们的朋友对此也是十分欣慰的。那个时候的维也纳是一个繁荣的文化中心。马勒和勋伯格以及莫扎特、贝多芬、海顿等大师的音乐回荡在城市的每个角落，克里姆特、柯克施卡和希勒等大胆的表现派画家的作品装饰着城市的每栋建筑。

虽然维也纳的文化曾经十分繁荣，但是在19世纪30年代，维也纳是一个十分压抑的政治独裁的城市。当时年幼的我还无法理解这一点，直到后来到了美国，在那里过着轻松愉快的青春期时，我才明白我对这个世界的第一印象形成时的生活环境，事实上有多么的可怕。

虽然犹太人已经在维也纳生活了1000多年，对维也纳的文化发展做出了巨大贡献，但反犹主义由来已久。在20世纪初，维也纳是欧洲唯一一个将反犹主义作为当权政党政治平台基础的城市。从1897年到1910年维也纳的市长由反犹主义的人民党人Karl Lueger担任，他进行煽动性的演说，主要攻击中产阶级中“富裕的犹太人”。中产阶级是在1867年实行新宪法后形成的。当时的新宪法赋予犹太人和其他少数民族以平等的民主权利，并且允许他们自由公开地信仰自己的宗教。

虽然新宪法这样规定，但是，占维也纳城市总人口10%以及中心城区人口20%的犹太人，在市民服务、军队、外交团以及社会生活的许多方面都遭到歧视。大部分社团俱乐部和运动组织都有一个雅利安人（Aryan）条款，规定犹太人不得加入。在1924年到1934年期间，奥地利还存在一个非法的极端反犹的纳粹政党，该党在1928年曾抗议一个犹太作曲家在维也纳歌剧院进行演出（图2.6）。

Wiener und Wienerinnen!

Unsere Staatsoper,

die erste Kunst- und Bildungsstätte der Welt, der Stolz aller Wiener,

ist einer frechen jüdisch-negerischen Besudelung zum Opfer gefallen.

„Jonny spielt auf!"

Riesen-Protest-Kundgebung

Christliche Wiener und Wienerinnen, Künstler, Musiker, Sänger und Antisemiten erscheint in Massen und protestiert mit uns gegen diese unerhörten Schandzustände in Oesterreich.

Ort: Lembachers Saal, Wien, III. Landstraße Hauptstraße

Zeitpunkt: Freitag, den 13. Jänner 1928, 8 Uhr abends.

Kostenbeitrag: 20 Groschen / Juden haben keinen Zutritt!

Nationalsozialistische deutsche Arbeiterpartei Großdeutschlands

图2.6　1928年一个奥地利纳粹政党的海报图（在希特勒进驻维也纳10年前）。海报内容是抗议一个犹太作曲家Emst　Krenek在维也纳剧院演出："我们的剧院曾是世界上最具艺术性和教育性的机构，是所有维也纳人的骄傲，现在已被粗鲁的犹太黑人（Jewish-Negro）站污了。"

虽然如此，维也纳的犹太人包括我的父母在内，都深深迷恋着这个城市。研究维也纳犹太人生活的历史学家Berkley这样评论："在反犹情绪根深蒂固的城市，最具讽刺性的一个事实是，却有如此之多的犹太人

迷恋着它。”后来，我才明白为什么维也纳会有这种魅力。首先，维也纳是座美丽的城市：市中心的博物馆、剧院、大学、林荫大道、公园以及哈布斯堡王朝的宫殿都有着独特的建筑风格。城外有名的维也纳森林，就像后来因电影“第三者”（The Third Man）而出名的有大转轮的奇幻公园一样可以随意出入。历史学家William Johnston写道：“如果一个维也纳人在剧院度过一个晚上或是在公园过‘五一’国际劳动节，他将可能清醒地将这个城市视作宇宙的中心。还有什么地方能像维也纳那样将现实蒙上虚幻而又甜美的面纱呢？”虽然我的父母并没有受过高等教育，但他们却觉得自己与维也纳的学术价值观念息息相关，尤其觉得与剧院、歌剧以及至今我仍会说的那动听的维也纳方言密不可分。

我的父母与其他的维也纳父母有着共同的观念：他们希望自己的子女能在学术方面取得专业的、理想的成就。他们的这些期望也反映了典型的犹太民族的价值观念。自公元70年耶路撒冷的第二个寺庙被摧毁，Jochanan ben Zakkai前往海滨城镇Yabneh，并在那里建立了研究圣经旧约之首五卷的第一个学院以来，犹太人一直都信奉着圣经。每个犹太人，不论其经济地位或是社会阶层高低，都会努力识字，以便能阅读祈祷书和圣经旧约之首五卷。到19世纪末，社会地位提升的犹太父母开始鼓励他们的女儿和儿子一样接受良好的教育。除此之外，他们认为生活的目的并不只是获得经济上的保障，而是利用经济上的保障去达到更高的文化水平。最重要的生活目的就是追求教育和文化。在维也纳，甚至每一个贫困的犹太家庭都希望，至少家中有一个儿子能成为一名音乐家、律师、医生，或最好是大学教授。

维也纳的犹太民族文化的追求和渴望与大多数非犹太居民完全相符，这在欧洲是很少见的。因为普鲁士在1740年到1748年期间与奥地利的持续战以及1866年的奥普战争中接连击败奥地利的军队之后，奥地利的统治者哈布斯堡王朝失去了在德语地区的军事优势。由于政治和军队力量的衰落，他们开始将对领土优势的期望转为对文化优势的追求。维也纳新宪法颁布的限制条令引起了19世纪最后25年间整个王朝内分散各地的犹太人以及其他少数民族大量地迁入维也纳。维也纳自那时开始成为来自德国、斯洛文尼亚、克罗地亚、波斯尼亚、匈牙利、意大利北部、巴尔干半岛以及土耳其等地区人们的家园。从1860年到1880年，维也纳的人口从50万增加到了70万。维也纳的中产阶级开始将自己视为世界居民，并且将他们的孩子在幼年时就置身于文化氛围之中。维也纳的文化历史学家Carl Schorske这样写道：“在维也纳，对于在博物馆、剧院和音乐会礼堂长大的中产阶级来说，文化不是生活的装饰品或是代表地位的徽章，而是如呼吸的空气一样。”伟大的社会和文学评论家Karl Kraus对维也纳是这样评价的：“维也纳的街道不是由沥青铺成的而是由文化铺成的。”

维也纳不仅文化繁荣，景色也十分宜人。我儿时最美好的记忆就是典型的维也纳文化风格：一种适度但持久的中产阶级的满足感，这种满足感来自于生活在一个定期庆祝节日的亲密家庭，此外，还源自我家迷人的女管家Mitzi，让我体会到一瞬间的性爱欢愉。

性爱体验在Arthur　Schnitzler的一个短篇小说中有直接的描述。书中描写了一个年轻的中产阶级维也纳少年被一个性感的年轻少女引诱，而这个少女是他家中的仆人或是园林工人。Andrea　Lee在《纽约人》中写到，奥匈帝国时期，中产阶级挑选做家务女佣的一个标准就是，是否适合家中年轻男孩被她破身，这么做的部分原因也许是防止他们受到同性恋的诱惑。我禁不住回顾有意思的过去，意识到一件事情，对于他人来说是含蓄而隐蔽的，却可以那么容易地、赤裸裸地展现在我面前。

我遇到Mitzi是在我8岁那年的一个下午，当时我得了感冒，正在休息。那时的Mitzi大约25岁，十分迷人。当时，她坐到我的床边，抚摸我的脸庞。当我表现出愉悦时，她解开了衬衣，露出了丰满的胸部，并且问我是否想抚摸她。我几乎不明白她的意思，但她的引诱确实对我产生了影响，那一瞬间我突然觉得自己与以往不同了。

当我开始抚摸她的身体的时候，也许她突然又觉得不合适了，说我们最好停止，否则我会怀孕的。我怎么会怀孕呢？我清楚地知道只有女人能怀孕。婴儿能从男孩身体的什么地方出来呢？

“从肚脐里出来。”她回答说。“医生在肚脐上涂些药粉，肚脐就会裂开，让婴儿出来。”

一方面，我知道这是不可能的，但另一方面，我又不能肯定。虽然那似乎是不可能的，但我仍然有些担心那样做可能会产生的后果。我的担忧是，如果我将怀孕，我的母亲会怎么想呢？这个担忧和Mitzi态度的改变就这么结束了我的第一次性体验。但是Mitzi从那之后继续将她的性取向对我直言不讳，并且说如果我年纪大些就可以和她来实现她的渴求了。

后来，Mitzi并没有在我达到她所认为的年龄资格之前保持独身。在引诱我几周后，她跟一个来我家修炉子的男人好上了。一两个月后，她和他跑去了捷克斯洛伐克。许多年后，我开始觉得她当时离开我家之举实质上是对欢愉性爱的追求。

当时，中产阶级家庭在我家的代表性娱乐活动包括每周在我父母家的打牌游戏、犹太假日时的家庭聚会以及暑期度假。在星期天的下午，我的小姨和姨夫会过来喝茶。我的父亲和姨父会花很多时间玩一种纸牌游戏，我的父亲总是会赢，并且打得幽默而有趣。

逾越节（Passover）的时候，我们一家会去我祖父母家，阅读哈加达[5]描述犹太人如何从印度逃离奴役的书，并且享用他们精心准备的逾越节家宴，其中最好吃的一道菜是我祖母做的鲤鱼末丸，至今我仍觉得它的味道举世无双。我对1936年的逾越节印象很深刻，因为在逾越节的几个月前，我的小姨结了婚。我参加了她的婚礼，作为花童在仪式上托着她的礼服。姨父很富有，是一个成功的皮革商人。他们的婚礼盛大华丽，是我以前从未见过的，所以当时十分庆幸自己可以参加。

逾越节的第一个晚上，我开心地回想起参加小姨的婚礼时每个人都穿得很漂亮，婚礼的食物也精致可口，于是当时就对她说，她的婚礼太美好了，要是不久她再有一次婚礼就好了，那样我就可以再次体验那种

美好的瞬间了。后来我才知道我的小姨对于丈夫的感情是矛盾的。她觉得丈夫在知识和社交方面不如自己，因此立即认为我不是指结婚本身，而是指她对伴侣的选择。小姨推断我想见到她再与另一个在智力和涵养上与她相配的人结婚，于是变得愤怒，就婚姻的神圣性训诫了我很长时间。我怎么敢提出她与另一个人结婚，很快再举行一次婚礼呢？这也许就如我后来在弗洛伊德的《日常生活的心理病理学》一书中读到的，动力心理学的基本原则就是：无意识是最真实的。

每年8月，我们一家都会到维也纳以南50英里[6]外的一个农庄去度假。1934年7月当我们全家正打算动身前往时，奥地利总理陶尔斐斯被伪装成警察的纳粹党人暗杀。那次风波萌发了我的政治意识。

陶尔斐斯在1932年当选总理，他模仿墨索里尼，将基将教的社会党人纳入国家的政治前沿，建立了一个独裁政权。不同于纳粹党的卐字记号的是，他将基督教的传统十字架作为象征图案，以宣扬基督教的思想和价值观。为了控制政府，陶尔斐斯废除了奥地利原有的宪法，将包括纳粹党在内的所有敌对政党定为非法党派。虽然陶尔斐斯反对奥地利的国家社会党人进行建立全德语国家的运动，但是他废除宪法以及排挤其他政治党派成了为希特勒打开国门的导火线。在陶尔斐斯被暗杀后舒施尼格接任总理一职期间，奥地利的纳粹党组织更加秘密，但是它却继续吸收着新信徒，其中以教师和家仆居多。

被狂热民众欢迎的希特勒是奥地利人，并曾经在维也纳住过。他在1908年离开了儿时的故乡，来到维也纳。当时他19岁，希望能成为一名艺术家。尽管他有一定的绘画天赋，但是几番申请进入维也纳艺术学院都以失败告终。在维也纳生活期间，希特勒受到了吕格尔[7]的影响，首次表现出蛊惑人心的讲演术的魅力，并发现了反犹主义的政治利益。

希特勒从青年时期就一直梦想着将奥地利和德国合并。因此，由奥地利纳粹党人自19世纪20年代就开始编写的部分纳粹党议程，其中就包括将所有说德语的人们合并起来，建立一个更伟大的德国。在1937年的秋天，希特勒开始实现这一理想。自1933年全面控制德国以后，希特勒在1935年恢复征兵，在1936年命令军队重新占领莱茵河地区。根据凡尔赛条约，这一德语区属于非武装区，并且由法国监管。此后希特勒又将黑手伸向了奥地利。舒施尼格总理为保证奥地利的独立自主，面对希特勒的恐吓，他急切地想安抚讨好，并要求与希特勒会面。在1938年2月12日，舒施尼格与希特勒会面。受情感因素的影响，希特勒的部队在靠近奥地利边界时撤退了。

希特勒为了显示其权力，在与舒施尼格会面时带上了他的两员大将，威胁进攻奥地利，除非舒施尼格解除对奥地利纳粹党的限制，并且任命三名奥地利纳粹党人到内阁中担任关键的军事职位。最初舒施尼格拒绝了这一要求，但随着时间的流逝，以及希特勒进一步的威胁，舒施尼格不得已做出了让步，答应使纳粹党合法化，释放纳粹政治囚犯，准许纳粹党获得两个内阁席位。但是这一协议只是增加了奥地利的纳粹党人夺权的野心。纳粹党在奥地利逐渐发展成一个相当大的组织，强奸民意，并且发动了一系列叛乱，动摇了舒施尼格政府的统治。在外面临希

特勒的威胁进攻，在内又面临奥地利纳粹党人的叛乱，舒施尼格于是采取主动，公开决定在3月13日也就是与希特勒会面的一个月后，举行公民投票。投票的问题十分简单：奥地利是否应该保持独立自主？回答是或否。

我的父母十分钦佩舒施尼格这一勇敢的举动，这也造成了希特勒的不安，因为似乎可以肯定投票结果将是支持奥地利独立的。因此，希特勒发动军队威胁将进攻奥地利，除非舒施尼格推迟公民投票，辞掉总理之职，与奥地利的纳粹党人赛斯•因克瓦特组成一个新的联合政府，并任命赛斯•因克瓦特为总理。舒施尼格向一直支持奥地利独立的英国和意大利求助。但是令我们维也纳自由主义者沮丧的是，英国和意大利都没有回应。由于可能遭到同盟者的背弃以及担心会发生不必要的流血伤亡，舒施尼格在3月11日的傍晚辞去了总理职位。

虽然奥地利总统默许了德国所有的要求，希特勒在第二天还是对奥地利发动了侵略战争。就在此时，一件令人诧异的事情发生了。希特勒遭遇的不是愤怒的奥地利民众，而是热情迎接他的人群。

正如George　Berkley指出的，奥地利民众从支持舒施尼格、忠于奥地利到以德国兄弟称呼希特勒的军队这一戏剧性的转变并不能简单地用成千上万的秘密纳粹党人出现这一事实来解释。更准确地说，那是历史上最迅速、最完全的群众转变之一。Hans　Ruzicka这样写道：“这是一群开始愉悦君主然后又诅咒他的人们，他们在君主被废黜之后迎接民主，然后又在陶尔斐斯的法西斯主义上台后为其欢呼。今天他们是纳粹党人，明天他们又会变成其他。”

奥地利的新闻媒体也不例外。在3月11日星期五，奥地利的主要报纸之一，德意志邮报对舒施尼格的做法表示认同。两天之后，同样的报纸又在封面刊登了一篇名为“实现统一”的社论，文中这样叙述：“多亏了阿道夫•希特勒的天赋和决心，所有德国人统一的时刻到来了。”

1938年3月中旬开始对犹太人的攻击，在8个月后的水晶玻璃之夜达到了邪恶之最。后来我读到有关水晶玻璃之夜的报道才知道，那夜的暴行部分是源于10月28日所发生的事件。那天，17000名源自东欧的德国犹太人被纳粹党人围捕，并驱赶到德国和波兰交界处的Zbszyn小镇。那时纳粹党人仍然认为自发或是强迫进行移民可以解决“犹太人问题”。在11月7日的早晨，一个17岁的犹太男孩，其因父母从德国被放逐而发狂，错把巴黎境内德国大使馆的一个秘书当作是德国大使，开枪打死了他。两天后，一群暴徒以此为借口，焚烧了德国和奥地利境内所有的犹太教教堂。

在被纳粹党控制的所有城市中，维也纳的犹太人在水晶玻璃之夜的遭遇最为恶劣。他们被辱骂、残酷地殴打、停业以及临时赶出家门。他们的店铺和房子则被贪婪的邻居洗劫一空，美丽的犹太教教堂被完全摧毁。第二次世界大战后纳粹党的主要领导人Simon Wiesenthal曾说：“与维也纳相比，柏林的水晶玻璃之夜可以说是一个愉快的圣诞节了。”

在水晶玻璃之夜的当天，我的父亲被逮捕，他的店铺被强行移交给

一个非犹太人。这就是所谓的财产雅利安化，实际上是行窃的一种所谓合法的形式。从我父亲在1938年11月中旬获释，到1939年8月他和我母亲离开维也纳期间的那段日子，我们的生活十分贫闲。我后来才知道，我的父母从维也纳的犹太社团理事会获得一些生活必需品，偶尔那儿也会给我父亲提供一些工作机会，比如搬家具什么的。

我的父母意识到随着希特勒的权利不断扩大，德国开始公布反犹太的法律，维也纳发生的暴行也是不可能渐渐消失的。他们知道我们一家不得不离开维也纳，并且越快越好。我母亲的哥哥在十年前移民去了纽约，在那里做会计师。我的母亲在1938年3月15日也就是希特勒进攻后的第三天给他写信告诉他我们的情况。他很快给我们发来了邀请信，向美国官方保证他将在我们到达美国之后支持我们的生活。但是，美国国会在1924年颁布的移民法案规定了从东欧和南欧国家的移民数额。因为我父母的出生地属于现在的波兰，尽管有必需的邀请信，我们等了一年才有名额。当拿到名额时，我们还不得不按步骤移民，这也是由于美国移民法规定了家庭成员的移民程序。根据那个程序，我的奶奶和爷爷可以在1939年的2月先行离开，我和哥哥可在4月离开，而我的父母要到8月底才能离开。我父母离开的时候，已经是第二次世界大战爆发的前夕。

由于我父母的唯一经济来源被剥夺，他们无法支付我们去美国的船票。因此他们向犹太社团理事会申请了荷兰——美国航线的一张半船票，一张给我的哥哥，另外半张给我。几个月后，他们申请到了他们自己的船票。幸运的是，两次申请都被批准了。我的父亲是一个小心谨慎又诚实的人，总是按时交纳社团费用。我现在仍然保留着当时他申请时所用的文件，那些文件表明他一直虔敬地向犹太社团理事会缴纳会员费。犹太社团理事会的一位官员在评估我父亲的求助请求时特别提到了他为人正直、品质优良的作风。

我在维也纳的最后一年是具有决定意义的一年。当然，它使我对以后在美国的生活一直怀着深深的感恩之情。但是，毫无疑问，维也纳在纳粹统治下的情形也首次让我看到了人性黑暗和残忍的一面。怎么去理解那么多人突然之间的暴行呢？一个高度教化的社会是如何因蔑视一个民族而如此迅猛地对之采取暴政和暴行呢？

这些问题是很难回答的。许多学者都提出了不完全的、不一致的解释。有一个使我困惑的结论是，一个社会的文化素质不是其是否尊重人性的可靠标准。文化本身并不能改变人们的偏见和思维。消灭不属于自己团体的人的欲望或许是一种本能反应，因此可能在任何凝聚性强的团体内出现。

我觉得这种准遗传的倾向是不会在真空中产生的。德国人作为一个整体并不具有奥地利人的那种恶劣的反犹主义。那么，维也纳的文化思想与道德观怎么会如此彻底地分裂？当然，1938年维也纳人所作所为的一个重要原因就是纯粹的投机主义。犹太社团在经济上、政治上、文化上和学术上所获得的成功引起非犹太人尤其是大学里的非犹太教员对他们产生了嫉妒和报复之心。纳粹党中大学教授的数量远远超过了其在整

个城市人口中的比例。因此，非犹太的维也纳人热切希望通过取代犹太人的职务以获得提升：犹太族的大学教授、律师和医生很快发现自己被免职。许多维也纳人也趁机抢占犹太家庭的财物。因此，正如Walzei和Tempi的系统研究所揭示的，“大量的律师、法官和医生在1938年通过抢劫他们的犹太邻居而提高了他们的生活水平。今天许多奥地利人的成功就是在60年前窃来犹太人的钱财的基础上获得的。”

文化和道德观分离的另一个原因就是反犹主义从文化形式转为了种族形式。文化上的反犹主义是源自对犹太民族的观念，这种观念是从不同的传统和教育中获得的一种宗教或文化思想。这种反犹主义的形式可归因于犹太人在文化适应过程中产生的一些不受欢迎的心理和社会特点，比如对于赚钱的强烈兴趣。但是，只要犹太身份是通过在犹太家庭中成长而获得，这些特点就可以通过教育或宗教转变而消除，这样一个犹太人就克服了其自身的犹太特点。一个皈依天主教的犹太人基本上可以和其他天主教徒一样虔诚。

另一方面，种族上的反犹主义被认为是源于罗马天主教会长期传布的害死耶稣的是犹太人的教义。正如犹太人的天主教历史学家Frederick Schweitzer所提出的，这个教义导致了这样一种信念：犹太人杀死了耶稣。直到近年来这种观念才被天主教会抛弃。

Schweitzer指出教义中这样叙述，“（杀害耶稣）的（犹太）罪人是如此的残暴，你可以将他们从人类的名单中去除……任意地处罚他们。”15世纪西班牙的宗教裁判所证实了种族上反犹主义的存在，这种思想在19世纪70年代又被奥地利（德国）的一些学者采纳。虽然在1938年之前种族上的反犹主义还没有在维也纳成为主要势力，但它在1938年的3月之后成为了官方的公共政策。

一旦文化反犹主义被种族反犹主义所取代，就没有一个犹太人能成为一个“真正的”奥地利人了。宗教转化也不再能实现这一转变。解决犹太问题的唯一方法就是驱逐或者消灭犹太民族了。

哥哥和我在1939年4月乘火车动身前往比利时的布鲁塞尔。尽管父亲保持乐观的态度，母亲镇静地让我不要担心，但在仅九岁的时候离开父母对我来说仍是件很痛苦的事情。当我们到达德国和比利时边界的时候，火车停了一会儿，德国的海关官员上车检查。他们要我们拿出珠宝或是其他值钱的东西。在那之前，和我们同行的一个年轻妇女就已经警告我们会遇到这种要求。因此我提前将我七岁时的生日礼物——一枚刻有我名字首字母的金戒指藏在了口袋里。在纳粹官员上车检查的时候，我的焦虑几乎达到了无法忍受的程度，心里十分害怕他们会发现我的戒指。幸运的是，他们没怎么注意我，没有发现我当时紧张得发抖。

在布鲁塞尔的时候，哥哥和我与小姨和姨父待在一起。他们因为有强大的经济实力而得以获得进入比利时并定居布鲁塞尔的签证。他们将在我和哥哥离开的几个月后到美国与我们相聚。不久哥哥和我从布鲁塞尔乘火车去往Antwerp，在那儿我们登上了荷兰一美国航线的S.S.Geroldstein号邮轮。经过10天的航行，我们直接经过自由女神塑

像，到达了我们的目的地——新泽西州的Hoboken市。

第3章 美国的教育

到达美国之后，我开始了新的生活。虽然当时我既缺少先见之明，也不会用英语来表达“终于自由了”，但是我深深感受到这一点，并且自那时起一直铭记在心。哈佛大学的自然科学史学家Gerald Holton指出，对于我这一代的许多维也纳移民来说，在维也纳所受到的基础教育与到达美国后所体验到的自由结合在一起，释放出巨大的能量和自由，使我们以新的方式进行思维。对我来说正是这样。我在美国所获得的许多礼物之一，就是在初中、高中以及哈佛大学这三所各有特色的著名院校接受了一流的自由主义艺术教育。

到美国后，哥哥和我与外祖父母住在一起。他们于1939年2月比我和哥哥早两个月到达纽约的布哲•克林（Brooklyn）。我不懂英文，但懂得自己必须去适应。因此我去掉了我名字Erich的最后一个字母以变为英文中更普通的拼写。Ludwig将名字作了更大的修改，变成了Lewis。我的小姨和姨父自从20世纪20年代到美国之后也一直住在布鲁克林，他们将我送入了离我们住处不远的Flatbush区的一所公立小学——P.S.217。我在那个学校只读了12个星期，但当暑期离开时，我已经能够用英语表达自己了。那年夏天我重读了童年时期最喜欢的小说之一，Erich Kastner写的《爱米与侦探》（Emil and the Detectives），不过这次读的是英文版，因而产生了一种自豪感。

我在P.S.217学校的那段时光并不十分开心。虽然学校有许多犹太儿童，但我当时却没有注意到。相反的是，由于金发碧眼的学生是如此之多，使我觉得没有其他犹太学生，而且害怕长此以往他们会一起对付我。因此我接受了外祖父的劝说，转到了一个希伯来人的教会学校。我的外祖父虽然有些不食人间烟火，但却信奉宗教而且很有些学者气质。哥哥曾说外祖父是他知道唯一的一个会说七国语言但却没有一种语言能让人听懂的人。外祖父和我都彼此欣赏，他轻易就使我信服他可以在暑期辅导我希伯来文，这样我或许可以在秋季入学时获得Flatbush犹太中学奖学金的资格。这所有名的希伯来学校开设长期的、高水准的英文课程和希伯来文的宗教课程。

多亏了外祖父的监护，我在1939年秋天进入了natbush犹太中学。到1944年毕业的时候，我的希伯来文已经与英语一样流利。我当时已经阅读了用希伯来文编写的《摩西五经》、《列王记》、《先知书》以及部分犹太法典。后来我高兴而又自豪地得知，在1976年诺贝尔生理学或医学奖的得主Baruch S.Bhimberg也在Flatbush犹太中学有过非同寻常的教育经历。

我的父母是在1939年8月底离开维也纳的。在他们离开之前，我的父亲第二次被捕，被Sturm Abteilung的褐衫军（brown-shirted troops）带到维也纳的大型露天足球运动场进行审问和胁迫。但是因父亲已经拿到美国签证并打算离开而得以获释，这实际上也救了他的命。

在我的父母到达纽约以后，完全不懂英文的父亲在一个牙刷制造工

厂找到了工作。牙刷正是父亲在维也纳受羞辱的象征物[8]，但在纽约它却使他过上了更好的生活。虽然父亲不喜欢那份工作，但他却投入了一贯的认真工作态度和精力，并且很快因为制造牙刷太快太多而受到生产协会干事的申斥：他的高效率使得其他工人显得低效。可是父亲并未因此而却步。他喜欢美国。像其他许多的移民一样，他经常把美国比作保佑犹太人安全和民主的“金色的麦地那圣地”。在维也纳，他读过Karl May的小说，书中描写了征服美国西部的神话以及美国印第安人的勇敢。我的父亲也以他自己的方式融入这种开拓精神。

我的父母及时挣到了足够的钱租到一个店铺，开了一家服装店。他们一起经营店铺，出售简单的妇女服饰和围裙以及男士的衬衫、领带、短裤和睡衣。我们的店铺在布鲁克林的教堂大街411号，在店铺上面我们租了一间公寓。不久之后我父母挣的钱不仅能维持生活，而且买下了我们的店铺和公寓所在的整栋楼。此外，他们还能够支持我去念大学和医学院。

我父母将全部心血都倾注到店铺的经营上，以至于没有时间去享受纽约的文化生活，因为店铺是保证我们一家经济收入稳定的关键。但我和哥哥当时已经开始融入纽约的文化生活中。尽管我的父母一直都在工作，但是他们一直支持着我和哥哥，对于我们的未来抱以乐观的态度，从来不会干涉我们的学习或是玩耍。我的父亲是一个非常正直的人，他一拿到供应商的货物就觉得一定要立刻付清账单，并且在找钱给客户的时候总是算两遍以防止出错。他希望我和哥哥在处理金钱问题时也能像他那样。但是，除了这种一般行为举止的教育，他从未在选择学术或其他人生方向的问题上给过我压力。反过来，我也从来没有就自己的问题询问他的建议，因为他的社会和教育经历有限。在寻求意见时我一般会找我的母亲，也常常会问哥哥以及老师，但最多的还是和朋友讨论。

我的父亲在1977年去世，享年79岁。在去世的一周前他还在店铺工作。从那之后不久，母亲卖掉了店铺以及整栋楼，搬到了海洋公园路拐角处的一个更舒服、更雅致的公寓。她在1991年去世，学年94岁。

当我在1944年从Flatbush犹太初中毕业的时候，那里当时还没有直升的高中，所以我去了一所学术很浓的地方公立学校——Erasmus Hall高中。在那里我开始对历史、写作以及女孩子感兴趣。我参加了编写校报《荷兰人》并当上了体育新闻版的编辑。我还参加了足球队并成为田径队的队长之一。（图3.1）另一个队长Ronald Berman是我高中时期设亲密的一个朋友。他是一个优秀的长跑选手，在市锦标赛中夺得半英里赛程[9]冠军，而我拿了个第五名。Kon[10]后来成为一名莎士比亚派的学者，在加州大学圣地亚哥分校（UCSD）担任英国文学教授。他还在尼克松政府时期的一家慈善捐赠协会担任主席。



John Rucker Eric Kandel John Bartel Ronald Berman Peter Mannus

图3.1　1948年宾州（Pennsylvania）接力赛冠军队。宾州接力赛是每年一度举行的全国高中和大专院校的长跑田径赛。我们在高中组的一英里[11]赛中获胜。

当我在毕业于哈佛大学的历史教师John Campagna的鼓励下，向哈佛大学递交了入学申请。我首次和父母讨论申请去哈佛大学的时候，父亲不太赞同，他和我一样不知道美国各个大学的区别。因为我已经经向哥哥所在的布鲁克林大学递交了申请，而再递交一份申请书需要另花一笔钱。Campagna先生知道我父亲的顾虑后，主动为我提供广申请所需的15美元。我是学校1150名学生中被哈佛大学录取的两个学生之一，Ron Berman是另一个，并且我们两个都有奖学金。在得到奖学金资格的时候，Ron和我都对哈佛大学的校训十分感恩，真是“平等的哈佛”！

虽然我为自己的幸运而兴奋不已，并且非常感激Campagna老师，但也因为要离开Erasmus Hall高中而颇为伤感。我今后可能再也不能体会到那种因社会接纳、学术上和体育上获得成就而获得纯粹的快乐。在Flatbush犹太初中，我是奖学金学生，而在Erasmus Hall高中，我是学生运动员。那其中的区别对我来说是巨大的。在维也纳上小学的时候，哥哥的影子一直支配着我的一言一行。正是在Erasmus Hall高中，使我第一次感到自己从哥哥的影子中走出来。生平第一次，我有了自己的兴趣爱好。

在哈佛大学，我的专业是现代欧洲历史和文学。当时这是一门选修课，它要求所有选课的学生在大四的时候写一篇论文。被这个专业录取的学生有在大二上辅导课的特别机会，开始分组进行，然后再单独辅导。我的论文题目是：“Carl Zuckmayer、Hans Carossa和Ernst Junger三位德国作家对于国家社会主义[12]的态度”。每个作家对国家社会主义的观点都不同。Zuckmayer是一个勇敢的自由主义者，一生都反对国家社会主义，很早就离开了德国，先去了奥地利，然后又到美国。Carossa既是医生又是诗人，采取中立态度，身在德国心却飞到了别处。Junger是第一次世界大战中活跃的德国军官，他赞美战士的英勇，是纳粹党的先

驱学者。

我最后得出了一个令人沮丧的结论：许多德国的艺术家和学者，包括伟大的思想家荣格尔（Junger）、哲学家海德格尔（Martin Heidegger）以及乐队指挥卡拉扬（Herbert von Karajan），都太急切地屈服于国家主义的狂热和国家社会主义的种族歧视宣传。Fritz Stern和其他学者后来的历史研究发现，希特勒在上台的第一年并没有得到普遍的欢迎和支持。如果知识分子们的呼吁有效，能够获得大多数民众的支持，也就可能阻止或者至少会大大削弱希特勒完全控制政府的欲望。

我在大一的时候就开始准备我的毕业论文，那时候我正打算将欧洲学术史作为论文的研究内容。但是，在大一快要结束的时候，我认识并爱上了Anna Kris，一位拉德克利夫（Radcliffe）学院的学生，也是从维也纳移民到美国的。那个时候我正在和Karl Vietor筹备两个极好的研讨会，一个是关于伟大的德同诗人歌德的，另一个是关于现代德国文学的。Vietor是美国最权威的德国学者之一，同时也是一位见解独特、魅力超凡的老师。他鼓励我进一步研究德国历史和文学。他编写了两本关于歌德的书，一本是关于歌德年轻的时候，另一本是关于歌德成为成熟的诗人之后的记述。此外，他还对Georg Buchner进行了先驱性的研究。Georg Buchner原是一个不出名的戏剧家，但Vietor却发现了其作品的价值。在Buchner短短24年的一生中，他在其未完成的戏剧剧本《Woyzeck》中开创了现实主义和表现主义的写作风格。《Woyzeck》是第一部描述一个不善言辞的普通人及其英雄事迹的戏剧。在1836年Buchner死于伤寒发热后，《Woyzeck》被作为一个未完成的戏剧出版。后来它被改编成歌剧《Wozzeck》，并由Alban Beq配乐。

Anna很高兴我精通于德国文学，在我们交往的早期，我们常常会在晚上一起阅读德国诗人Novalis、Rilke和George的作品。那时我打算在大四的时候再与Vietor一起举办两个研讨会。但是，在我大一快要结束的时候，他突然因患痛症而病逝。Vietor的去世对我来说是一个很大的损失，但同时也使我的课程计划出现了很大的空白，使我有时间发展别的兴趣。在Vietor去世的几个月前，我就认识了Anna的父母Kris夫妇（Ernst，Marianne Kris）。他们都是知名的弗洛伊德学派精神分析学者，与他们的来往燃起了我对精神分析学的兴趣，并让我重新规划了我业余时间表。

在今天，已经很难见到20世纪50年代年轻人对精神分析的那种狂热和痴迷了。精神分析学派提出的理论使我第一次了解到人类行为的复杂性及其背后的动机。在Vietor讲授当代德国文学的时候，我已经读过弗洛伊德的《日常生活的精神病理学》以及另外三个德国作家Arthur Schnitzler、Franz Kafka和Thomas Mann关于人类心理内部机制的著作。尽管文学的标准十分苛刻，但是读弗洛伊德的散文确是一件乐事。他所使用的德语简单、清雅、幽默并且保持自我暗示性（self-referential），他也因此获得了1930年的歌德奖。他的《日常生活的精神病理学》一书开拓了一个现代精神学的新世界。

《日常生活的精神病理学》中记述了一系列的奇闻轶事，这些奇闻

轶事对我们的文化影响如此之大，以至于今天成为了伍迪•艾伦（Woody Allen）电影的脚本或是一个既定的喜剧摹本。弗洛伊德在书中叙述了最普通、很细微的事情，口误、无法解释的意外、物品的误放、拼写错误、遗忘等，并通过这些叙述说明人的心理是由一组精确的规则控制的，而这些规则大部分是无意识的。这些疏忽表面上看是一些常规错误，是每个人包括我自己都会发生的小意外。但是弗洛伊德使我认识到这些失误都不是偶然的，每一个失误都与一个人的精神生活有着一致而意味深长的关系。当时我觉得弗洛伊德从未见过我的小姨，就能得出这些观点，真是一件非常不可思议的事情。

弗洛伊德进一步提出，心理持续性（psychological determinacy）表明一个人的精神生活很少是随机发生的，每个心理事件都跟发生在其之前的一个事件相关，这不仅是正常精神生活的核心，也是导致精神疾病的关键。神经症状不管看起来有多奇怪，对于无意识的心理活动来说都是不陌生的，它必然与先前的某个精神过程相联系。口误与其原因的联系或是一种症状与其内在认知过程的联系由于自我防御机制的作用——普遍存在的、动态的、无意识的心理过程——而变得模糊不清。自我防御机制的作用导致了自我揭露和自我保护的心理事件之间持续的斗争。精神分析理论承诺实现自我理解，甚至认为通过分析无意识的动机和个体行为的防御机制而实现治愈精神疾病。

在我大学期间，精神分析如此吸引我的原因是这种学说充满想像力、能够充分理解并且以实证经验为依据——至少当时天真的我是这样觉得的。其他任何关于人类精神生活的观点，不论是在范围上还是在精细程度上都是不及精神分析理论的。早期的心理学不是过于投机就是过于狭隘。

事实上，直到19世纪末探索人类心理奥秘的唯一方法就是内省的哲学问卷（经过特殊训练的被试报告自己的思维方式）或是像奥斯丁、狄更斯、陀斯妥耶夫斯基和托尔斯泰等伟大小说家进行的社会领悟。也正是这些小说家的作品激发了我在哈佛大学第一年的学习和思考。但是克里先生告诉我，经过训练的内省和创造性的领悟都不能为建立心理科学的基础提供科学的信息。心理科学的基础需要的不仅是观察还需要有实验。因此，正是天文学、物理学和化学领域实验科学取得的巨大成功，激励了学生们去寻求研究行为的实验方法。

达尔文提出的进化论，认为人类的行为是由我们的动物祖先进化而来。达尔文的思想启示人们：动物实验可以作为研究人类行为的模型。俄国生理学家巴甫洛夫（Ivan Pavlov）和美国心理学家桑代克（Edward Thorndike）沿用了这一观点，并且用动物测试了一个扩展的哲学观点——学习即联结。这个观点首先由亚里士多德提出的，尔后由洛克（John Locke）详细阐述。巴甫洛夫发现了经典条件反射，动物学会将两种刺激相联系的学习方式；桑代克发现了工具性条件反射（instrumental conditioning），即动物将行为反应与其结果相联系的一种学习方式。这两种学习过程不仅为科学地研究简单动物，也为研究的学习和记忆奠定了基础。亚里士多德和洛克提出的学习是联结式的假

设被一个经验证的事实所代替了，即学习是将两个刺激相联系或将刺激和其反应相联系。

在研究经典条件反射的过程中，巴甫洛夫发现了两种不相关联的学习方式——习惯化（habituation）和敏感化（sensitization），在习惯化和敏感化阶段，动物只是学会单个刺激的特征，并不会将两个刺激相联系。通过习惯化，动物因某个刺激的微弱而学会忽略它；通过敏感化，动物因该刺激的重要性而关注它。

桑代克和巴甫洛夫的发现对于心理学的发展有极大的影响，他们的研究成果导致了第一个学习的经验主义学派——行为主义的产生。行为主义认为，行为可以像自然科学那样进行精确的研究。我在哈佛大学读书期间，当时行为主义的代表人物是斯金纳（B.F.Skinner）。通过与听过他课程的朋友进行讨论，我接触到他的观点。斯金纳继承了行为主义创始者的哲学路径，他们都缩小了行为的概念，认为真正的科学心理学研究对象应该限于那些能够自然观察和客观测量的行为，内省应当被排除在研究范围之外。

因此，斯金纳和其他行为主义学者只集中研究可观察的行为，而将所有与心理生活有关的方面以及内省研究都排除在外，因为这些方面不能直接观察和测量从而得出人们行为的普遍规则。感情、思维、计划、期望、动机和价值——这些使人之所以为人、被精神分析学派重视的内在状态和个人体验——曾经被认为是实验科学无法研究的内容，并且对于行为科学来说是不必要的部分。行为主义学者相信，不用考虑这些心理过程，我们所有的心理活动就能够得到充分的解释。

我在Kris夫妇那里接触到的精神分析学说是斯金纳的行为主义世界以外的部分。事实上，讨论这两者之间的不同和联系，对于Kris先生来说是一件痛苦的事情。他认为，精神分析的部分目标和行为主义一样是寻求客观结果，反对从内省得出结论。弗洛伊德认为，一个人是无法通过内省去理解自己的无意识过程的；只有经过训练的中立的外在观察者——精神分析学家才能洞悉其无意识内容。弗洛伊德也赞同收集可观察的实验证据，但是他认为外显的行为只是研究有意识或无意识的内在状态的方法之一。弗洛伊德既对决定一个人反应的内在心理过程感兴趣，也喜欢研究此人对特定刺激的反应本身。弗洛伊德派的精神分析学者指出，行为主义者将行为研究的对象限定为可观察、可测量的行为，忽略了有关心理过程的最重要问题。

弗洛伊德是犹太人，曾住在维也纳然后也被迫离开了维也纳。这一事实使我对精神分析学的兴趣进一步加强。阅读他用德语写的作品唤醒了我对曾听说过但从未经历过的学术生活的一种热望。但与Anna的父母讨论精神分析的理论，甚至比阅读弗洛伊德的作品更为重要。他们非常有趣而又热情洋溢，与他们交谈是一件十分愉快的事情。Kris先生在与Marianne结婚以及研究精神分析之前，就已是一个艺术历史学家，并且在维也纳的一家博物馆担任应用艺术和雕刻馆的馆长。此外，他还培养出了伟大的艺术历史学家Ernst Gombrich。后来他们合作研究，两人都为现代艺术心理学的发展做出了重要的贡献。其夫人Marianne是一位著

名的精神分析学者和教师，同时也是一个非常亲和的人。她的父亲Oskar Rie是一位杰出的医师，是弗洛伊德的好朋友，还是他孩子的医师。因此Marianne和弗洛伊德多才多艺的女儿Anna成为闺中密友，并且还将自己女儿也取名为Anna。

Kris夫妇对我十分慷慨并且经常激励我，正如他们对Anna所有的朋友一样。在与他们频繁的往来中，我同他们的同事Heinz Hartmann和Rudolph Lowenstein也有了一些接触。在那之前，Hartmann、Kris和Lowenstein三人已经一起开拓了精神分析学说的一个新方向。

在他们三人移民到美国后，合作撰写了一系列具有突破性的论文。在这些论文中，他们指出精神分析理论过于重视自我发展过程中的挫折和焦虑，应该将重点更多地放到正常人认知发展的研究上。根据弗洛伊德的理论，自我（ego）是心理机制中负责与外界联系的成分。为了验证他们的观点，Kris先生对正常儿童的自我发展尝试进行了一系列实验观察。通过这样将精神分析与二十世纪五六十年代刚刚兴起的认知心理学联系起来，Kris先生促进了美国精神分析学向更加实证性的方向发展。他后来加入了耶鲁大学儿童研究中心的教师队伍，在那里从事观察研究。

面对这些令人振奋的讨论，我被他们的观点所心悦诚服：精神分析为研究心理提供了不可思议的方法，也可能是唯一的方法。精神分析不仅为动机的理性和非理性方面以及无意识记忆和有意识记忆提供了一个崭新的认识，并且还为研究认知发展的规律性以及知觉和思维的发展开拓了新的角度。我开始觉得这一研究领域比欧洲文学和学术历史更加激动人心。

在20世纪50年代，要成为一个职业精神分析学者，包括Kris先生在内的许多同行都认为最好先去医学院学习并成为一名医生，然后再接受精神病医师的培训。而这些都是我以前从未考虑过的。但是Karl Vietor老师的去世使得我两年的课程安排时间得以空出。所以在1951年的夏天，我几乎是冲动地参加了进入医学院必备的化学入门课程。我当时的想法是在大四完成毕业论文的时候参加物理和生物课程，然后如果我继续这一计划，从哈佛毕业后再上完医学院要求的最后一门课程——有机化学。

在1951年的夏天，我和后来成为终生朋友的四个人：Henry Nunberg（Anna的表哥同时也是另一位伟大的精神分析学者赫尔曼（Herman Nunberg）之子）、Robert Goldberger、James Schwartz和Robert Spitzer一起合租了一套房子。几个月后，基于我的化学单科成绩以及大学期间所有学科的成绩记我被纽约大学（NYU）医学院录取，但附加条件是我必须在1952年秋季大学前完成剩下的课程。

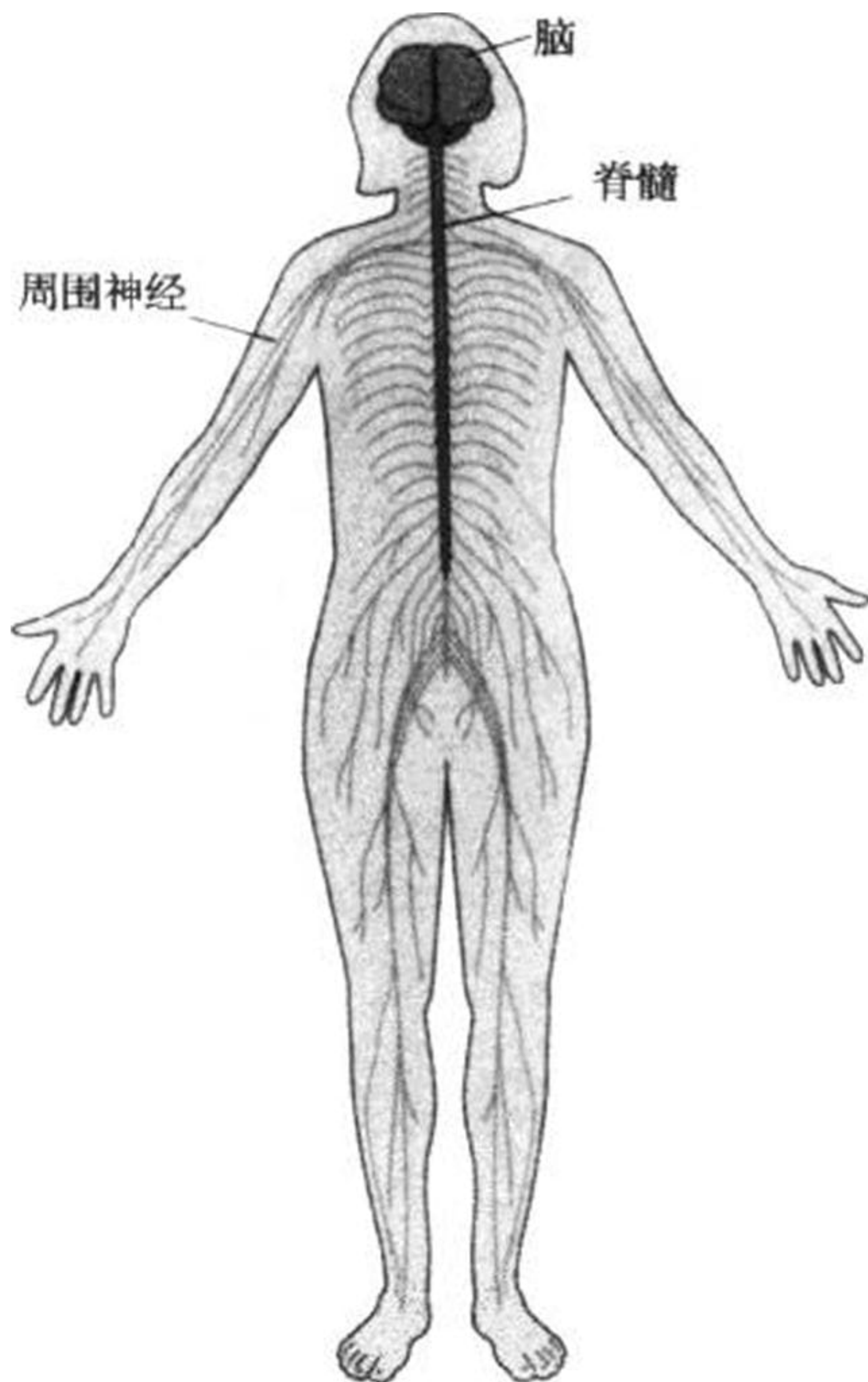


图3.2 中枢神经系统（CNS）和周围神经系统（PINS）。CNS由脑和脊髓组成，两侧对称。脊髓通过体表的神经纤维束——周围神经接收来自体表的感觉信息。脊髓也通过运动神经元将运动指令传送到肌肉组织。

这些感觉接收器和运动纤维是周围神经系统的一部分。

我进入医学院，立志成为一名精神分析学者，并且在实习期和住院训练期一致以精神病治疗为职业目标。但当我快从医学院毕业之前，我对医学实践的生理学基础产生了更为浓厚的兴趣。于是我决定去学一些关于脑的生理机制的知识。对这方面产生兴趣的原因之一是我十分喜欢在医学院的第二学年所上的神经解剖课程。当时教此课程的Louis Hausman老师让我们每个人用彩泥做了脑模型，相当于正常脑的4倍大。正如我的同班同学后来在年鉴中所描述的，“那个泥塑脑模型刺激了我们潜在的创造细胞，我们当中最不敏感的人都产生了一个多彩的大脑。”

建造脑模型使我第一次产生了脑和脊髓是如何一起组成中枢神经系统的三维概念（图3.2）。我发现中枢神经系统是一个两边对称的结构，由不同的部分组成，每一部分都有一个独特的名称，比如下丘脑、丘脑、小脑、杏仁核。脊髓负责协调身体两侧的简单动作反射。Hausman指出，通过观察脊髓，我们可以理解微观世界中中枢神经系统的整体作用。这一作用就是通过一束束被称为轴突的神经纤维从体表接收感觉信息，将它转换成相对成的运动指令，然后再通过其他轴突指令传送到执行动作的肌肉组织。

脊髓向上与延伸至脑形成脑干（图3.3），它负责将感觉信息传递到更高级的脑区，然后又将运动指令从这些区域传送到脊髓。脑干还调节和控制着注意。在脑干上面依次是下丘脑、丘脑和大脑两半球。大脑半球的表面覆盖着一层高度褶皱的表层——大脑皮层。大脑皮层执行知觉、动作、语言和计划等高级大脑功能。大脑的深层结构由三部分组成：基底神经节、海马和杏仁核（图3.3）。基底神经负责协调运动，海马参与记忆储存，而杏仁核则负责协调某种情绪状态下的自发和内分泌反应。

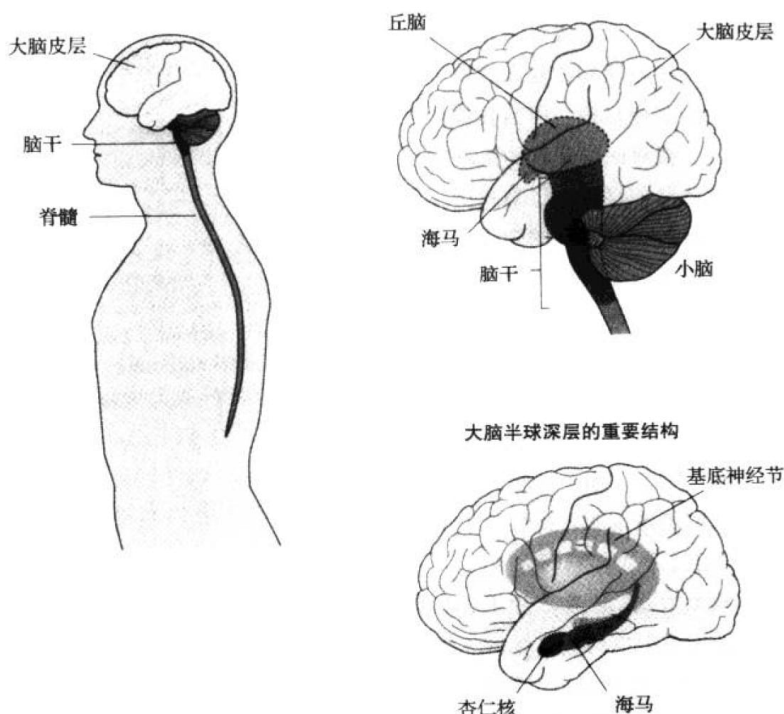


图3.3 中枢神经系统（CNS）

如果不思考弗洛仍德理论中提出的自我、本我和超我位于何处，即使有一个泥塑模型，观察人脑也是一件困难的事情。作为一个对脑解剖学感兴趣的学生，弗洛伊德已经撰写了将脑生物学基础与精神分析学相联系的多篇文章，比如1914年他在《论自恋》（On Narcissism）一书中写道："我们不会忘记，在心理学上所有先见之明的思想都将具备其有机的基础[13]。"1920年，弗洛伊德又在《超越快乐原则》写道：

如果我们用生理学或化学术语来代替心理学术语，那么我们很可能可以弥补描述中的缺陷。

虽然20世纪50年代的大多数精神分析学者都使用非生物术语来思考心理问题，但当时已经有一些人开始关注大脑的生物学基础及其对精神分析的潜在重要性。通过Kris夫妇的引见，我与三位精神分析学家Lawrence Kubie、Sidney Morgolin和Mortimer Ostow进行了交流。通过分别与他们接触和讨论，1955年秋天我决定申请参加哥伦比亚大学神经生理学家Hany Grundfest教授的选修课程。当时脑科学研究在美国的许多医学院都不是一门重要课程，纽约大学医学院的教师中就没人教授基本的神经科学。

我当时的这一决定得到了Denise Bystryn的大力支持。Denise是法国人，非常迷人并且学识渊博，那时我正开始和她约会。在我上Hausman老师的解剖课程时，Anna和我已经分手了。在剑桥大学期间

我和Anna在一起的那段时光十分美好，但当我到纽约之后她还留在剑桥，于是我们的关系开始疏远。另外，我们的兴趣也开始有所不同。所以在1953年9月Anna从Rascliffe学院毕业后不久我们便分手了。现在Anna是剑桥大学一名极为成功的精神分析家。

与Anna分手后，我有过两次认真却短暂的恋爱，每一次都只维持了一年。在第二次恋爱关系结束时，我遇到了Denise。我是从一个我们共同的朋友那里听说她的，于是我就主动约她出来见面。我们见面后聊了一会儿，她就声明自己很忙，并没有太多兴趣和我聊天。虽然如此，我仍然坚持寻找进一步的话题，但结果都是徒然的。就在我山穷水尽的时候，我提到我来自维也纳，没想到她的态度为之一变。她当时一定觉得和同是欧洲人的我交往，可能也不完全是浪费她的时间，于是同意与我约会。

当我再次到她在West End大街的公寓接她的时候，我问她是想去看电影还是去城里最好的酒吧。她说想去酒吧，于是我就把她带到在第31街医学院附近我和Robert Goldberger的公寓。在Bob[14]和我搬进那套公寓的时候，我们把它重新装修了一下，并且设了一个很精巧的酒吧。那确实是我们熟人圈中最好的酒吧了。是苏格兰酒的调酒师，并且有很多收藏，其中甚至包含一些单麦芽的苏格兰酒。

Denise对我们的木工手艺（大部分是Bob的）十分钦佩。因为她不喝苏格兰酒，所以我就开了一瓶夏敦埃酒[15]。那天我们一起度过了一个愉快的夜晚，我给她讲了我在医学院的生活，而她谈了一些关于她在哥伦比亚大学做社会学专业毕业论文的研究内容。Denise特别喜欢用定量的方法去研究人们的行为是怎么随时间而改变的。许多年后，她将这种方法学应用到青少年如何陷入毒品滥用的研究中。她的研究具有里程碑的意义：那些研究成为门控假说（gateway hypothesis）的基础，而这一假设后来用来解释日益严重的吸毒现象的发生发展过程。

我们的恋爱进展十分顺利。Denise集智慧和好奇心于一身，并且有化腐朽为神奇的能力。她很会烹调，对服装也很有品位——她的衣服有一些是自己制作的——并且喜欢在周围摆放花瓶、台灯和艺术品，以使她的生活空间充满活力。就如Anna影响了我对精神分析的认识一样，Denise一方面影响了我对实验科学的看法，另一方面也改变了我对生活质量的观点。

除此之外，她还强化了我身为一个犹太人和大屠杀生还者的意识。Denise的父亲是一位有天赋的机械工程师，来自于一个犹太祭司和学者的团体，并且曾在波兰作为犹太祭司进行培训。在21岁的时候，他离开了波兰，去了法国诺曼底地区（Normandy）的Caen市，在那儿他学习了数学和工程学。虽然他后来变为一个不可知论者，也不再去犹太教会堂，但是他收藏了许多希伯来人的宗教卷宗，其中包括《密什那》（the mishnahi）和Vilna版的犹太法典。

Bystryn夫妇在战争期间一直待在法国。那时Denise的母亲帮助她的父亲从法国的纳粹集中营中逃出来，躲到了法国西南部一个叫Saint

Cere的小镇，在那儿存活了下来。在时局稍缓的时候，Denise和父母分开，被送到离Saint Cere大约50英里[16]、位于Cahors境内的一个天主教女修道院里。Denise的经历虽然比我的更加艰辛，但在很多方面我们是相通的。在此后交往的几年中，我们发现自己对希持勒控制欧洲时期那段个人经历的记忆十分持久，并且这些记忆也拉近了我们彼此之间的距离。

在Denise向我叙述的那段生活经历中有一件事至今令我记忆犹新。那件事发生在她还在女修道院的时候。当时只有修道院的院长知道她是犹太人，也没有人强迫她去信奉天主教。所以Denise从不去做忏悔，也不在每个星期天做弥撒吃圣餐。但Denise因为自己和同班同学的这些不同而感到窘迫。她母亲Sara对于她的这种处境感到不安，担心她的真正身份可能会被发现，会危及她的安全。于是Sara和丈夫Iser商量，最后决定为Denise受洗。

Sara从她们位于Saint Cere说的藏身之处步行加乘公车走了几乎50英里赶到Cahors的女修道院。当她到达女修道院的时候，她站在一扇沉重深色的木门前，准备敲门进去，但是在最后那一刻她还是没有执行这一具有重大意义的决定。于是她转身步行回家，想着她的丈夫若知道她没有减少女儿的危险一定会十分愤怒。但当她踏进家门告诉丈夫她没有给Denise洗礼的时候，他却大大地松了口气。

其实在Sara出去的那段时间，Iser一致觉得不应该同意让Denise改信天主教。虽然Iser不信上帝，但他和Sara对于身为犹太人都感到十分自豪。

在1949年，Denise和哥哥、父母一起移民到了美国。Denise在纽约的法国学院待了一年，在17岁的时候被Bryn Mawr学院作为大三学生录取。19岁从Bryn Mawr学院毕业后，Denise申请到了去哥伦比亚大学攻读社会学专业的研究生。我们1955年相遇的时候，她已经开始和Robert K.Merton一起做博士论文的相关研究，Robert为现代社会学做出了很大贡献，是科学社会学的奠基人。Denise的博士论文研究是对医学院学生职业选择的纵向实验调查。

1956年6月，我从医学院中毕业几天后，Denise和我结婚了（图3.4）。我们在麻省（Massachusetts）的Tanglewood度过短暂的蜜月，在此期间我还在准备国家医学考试，这也是Denise永远不许我忘记的一点。蜜月之后，我在纽约的Montefiore医院开始了一年的实习期，而Denise则在哥伦比亚大学继续进行她的博士论文研究。

Denise可能比我还觉得研究大脑功能的生物学基础是个新颖而大胆的想法，于是她鼓励我去探索它。但我却有些担忧和犹豫，因为当时我们俩都没有任何经济来源，所以我认为必须找个工作养活自己。Denise却坚持钱财并不是问题。她的父亲在我遇到她的一年前去世，生前曾建议她与一个清贫的知识分子结婚。因为这种人会将学识视为高于一切，会去努力追求和实现崇高的学术目标。Denise确实这么做了（她还是嫁给了一个穷书生），并且，她总是鼓励我大胆决定，去做一些真正新颖

的原创性研究。



图3.4 婚礼上的Denise（1956）。当时她23岁，是哥伦比亚大学社会学系的研究生

第二卷

生物学这个领域其实充满了无限的可能。我们期待着它给我们带来令人惊叹的消息，人们无法想像将来几十年后的发现又会是什么样子……也许是那时的答案可以将目前人为构造的种种假想理论全部推翻。

——佛洛伊德，《超越快乐原则》

（Beyond the Pleasure Principle，1920）

第4章 每次一个细胞

1955年秋天，为进一步学习有关脑高级功能的知识，我来到哥伦比亚大学Harry Grundfest教授的实验室，开始了在我医学专业训练阶段为期六个月的进修。我并没有奢望就此开始我全新的事业或者是另外一种新的生活方式。但与Grundfest教授的第一次面谈就使我陷入了沉思。在那次谈话中，我表达了自己在心理分析方面的兴趣以及希望究有关人脑中与自我（ego）、本我（id）、超我（superego）相对应的脑区的愿望。

我对于探索这三个心理“成分”的生理结构基础的好奇心，始于弗洛伊德的一张图表。这张图表是弗洛伊德从1923年到1933年这十年间总结的他关于心理结构的新理论（图4.1）。其中保留了他早期对于意识与无意识的心理功能之间的区分，但他增加了3个相互影响的心理主体：自我、本我和超我。弗洛伊德认为意识就好像浮在海面的冰山一角，而无意识则为海面之下的冰山主体。相对这个分界面而言，一种潜在的心理功能埋藏越深，意识就越难对其掌控。弗洛伊德把意识比做整个心理状态的特殊表面。心理分析提供了一种挖掘埋藏在这个表面之下的各个心理层次，包括人格的潜意识及无意识成分的可能性。

这个理论本身其实并不是一个全新的开创。真正赋予这个理论模型以戏剧性表现力的是其附带的三个相互作用的心理结构成分：自我、本我以及超我。弗洛伊德并没有从意识或者无意识的角度来定义这三个人格构成的基本成分，相反，他从认知模式、研究目标以及功能三个方面对它们加以区分。

根据弗洛伊德的结构理论，自我（我或自述者）是一个同时具有意识与无意识成分的执行主体。通过视觉、听觉、触觉等感觉器官，其意识成分对外部世界直接进行反应，并且与感知、推理、行动计划、快乐与痛苦的经验直接相关。就如Hartmann、Kris和Lowenstein所强调的那样，自我当中这个调解冲突的成分按照逻辑行事，并且能够以现实的原则来指导行为。而自我的无意识成分则与心理防御有关——压抑、拒绝、升华，这是自我对于本我（人格的第二个心理机构）中本能的性冲动和攻击性进行抑制、介导与重定向的机制。

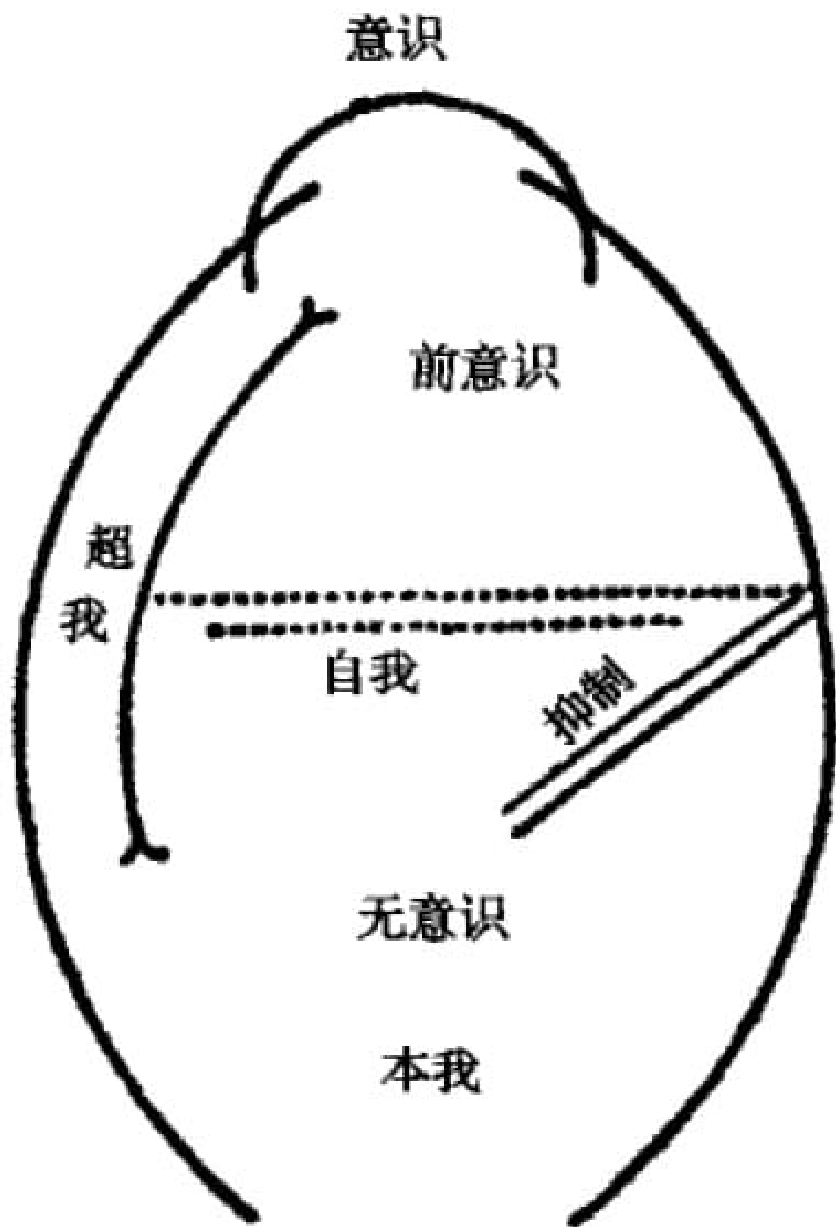


图4.1 弗洛伊德的结构理论。弗洛伊德设想人具有三个主要的心理结构：自我、本我以及超我。自我包含有一个意识成分（即有知觉的意识），负责接收感觉信息，并直接与外界相联系；自我同时也包含有一个前意识成分，即一种与意识相连的无意识加工。自我的前意识成分通过压抑与其他防御机制抑制本我的本能冲动，其中包括性与攻击性冲动。自我也同时对于超我的压力进行反应，超我则是一个巨大的无意识的价值载体。虚线表示其所区分的加工是完全无意识的时候，也曾经立志通过每次一个脑细胞的策略的，但又随时与意识相通。（From New

Introductory Lectrues on Psychoanalysis，1933）

本我（它），是弗洛伊德从德国哲学家尼采那儿借来的术语，它完全是无意识的。它不受逻辑与现实原则的左右，却遵循唯乐主义的原则——追求快乐而避免痛苦。根据弗洛伊德的观点，本我代表了婴儿的原始心理，并且是唯一的自出生以来就出现的心理构成成分。超我是第三个统治者，是无意识的道德主体，是我们良心与理想的化身。

尽管弗洛伊德本意并没有想要把这张人格构成图表看作一个心理的神经解剖图谱（主要是这三个心理机构所代表的部分），但是它却启发我去寻找大脑中主管人格的三个心理结构的具体区域，就像它也曾经激起过Laurence Kubie与Mortimer Ostow的好奇心一样。这两位心理分析学家对于生物学方面热忱的兴趣激励着我与Grundfest教授一起进行研究。

Grundfest教授仔细聆听了我的这些不切实际的想法。如果他是另外的生物学家，我也许早就被当成一个天真而又误入歧途的医学学生给打发走了。可Grundfest教授却不同。他解释道，以当时脑科学的现状和条件，想要搞清楚弗洛伊德的人格结构的生理基础还很不现实。相反，我们只能先以每次一个细胞的策略来研究大脑，以期最终找到答案。

每次一个细胞！我一下子觉得这些话是这样地令人沮丧。怎么可能通过研究单个脑细胞来探讨行为的无意识动机或者是有意识行为之类的心理分析问题呢？但是随着谈话的深入，我突然想起来在1887年，当弗洛伊德刚开始他自己的事业的时候，也曾经立志通过每次一个脑细胞的策略来解决心理世界的谜团。弗洛伊德作为一个解剖学家，开始研究单个的神经细胞。他预期神经细胞是大脑的基本组成部分，这即是后来被称为神经元理论的主要观点。随后，也就是当弗洛伊德开始在维也纳治疗精神疾病患者的时候，他做出了有关无意识心理成分的伟大发现。

而我现在则受到鼓励从另外一个方面来解决同一个问题，即从自上而下的心理结构理论的兴趣，转移到自下而上的神经系统神经细胞的信号因素研究，探索神经细胞的复杂内部世界。Grundfest将我引进了这个全新的世界。

我特别期望和Grundfest一起工作，因为他是纽约市的一个最为博学而又聪慧有趣的神经生理学家，实际上，是全美国最好的教授之一。当年他才51岁，正处于智慧与创造力的顶峰（图4.2）。



图4.2 Harry Grundfest（1904-1983），哥伦比亚大学神经病学教授。他曾将我引入神经科学的殿堂，给我在他的实验室工作的机会。从1955年到1956年，我在那儿度过了医学院高年级的前六个月。（Eric个人收藏）

Grundfest于1930年获得哥伦比亚大学的动物学与生理学的博士学位，并在那儿继续接受博士后的培训。1935年他进入了洛克菲勒（Rockefeller）研究所（即现在的洛克菲勒大学），在Herbert Gasser的实验室工作。Gasser是研究神经细胞电信号的先驱，致力于探索以神经细胞电信号所实现的神经系统主要功能。当Grundfest进入他的实验室时，Gasser教授刚被任命为洛克菲勒研究所的所长，正处于事业的巅

峰。1944年，Gasser授被授予生理学或医学诺贝尔奖，当时Grundfest仍在他的实验室工作。

当Grundfest结束在Gasser教授实验室的培训后，他已经拥有了以坚实的电子工程理论为基础的渊博的生物学背景。更重要的是，他很好地掌握了从简单的无脊椎动物（螯虾（crayfish），龙虾（lobsters），乌贼（squid）等）到哺乳动物的神经系统比较生物学知识。当时很少有人能够达到这样的水平。因此，1945年Grundfest教授被聘回他的母校哥伦比亚大学，在临床医学院神经科负责一个新成立的神经生理实验室。随后，他开始了与当时著名的生物化学家David Nachmansohn的合作。他们一起研究与神经细胞信号有关的生化变化。Grundfest的前途似乎一片光明，但没想到他的事业很快陷入了危机。

1953年，Grundfest被迫在以Loseph McCarthy议员为主席的参议会所属的调查委员会上作证。在第二次世界大战期间，Grundfest作为一个率直的激进分子，曾在新泽西州的Fort Monmouth信号实验室的气候研究小组致力于创伤愈合与神经再生的研究。McCarthy暗示Grundfest可能是一个共产党的支持者，他及他的朋友曾经在战时为前苏联盗窃过技术情报。在McCarthy的听证会上，Grundfest否认他是一名共产党员。基于美国宪法第五修正案所赋予的人权，他拒绝进一步讨论他自己以及他同事们的政治观点。

尽管McCarthy对Grundfest的指控查无实据，这件事还是使Grundfest好多年都不能得到国家健康研究院的科研基金资助。Nachmansohn也唯恐受到连累，停止了与Grundfest合作并把他赶出了公共实验室。Grundfest不得不将他的研究小组缩减到两个人。如果不是由于哥伦比亚大学校方的坚定支持，他的事业可能会因此而受到更为严重的损害。

对于正处于事业顶峰的Grundfest来说，他的科研事业遭受惨痛的打击。但他也因此有更多的时间指导我，反而使我因祸得福，获益匪浅。我由此深刻地认识到脑科学的背景，以及它即将从一门描述性科学转化为基于细胞生物学的实证科学。尽管我对于现代细胞学几乎一无所知，但是Grundfest所勾画的脑科学新方向使我万分着迷和向往，也使我坚信以每次一个细胞的策略，一定能够揭开脑功能的奥秘。

在神经解剖课上制作大脑粘土模型后，我开始认为大脑是一个独立器官，它的功能与其他人体器官完全不同。从某个角度来讲，这是事实。肾脏与肝脏不能够处理感觉器官所接受到的刺激，它们的细胞也不能够储存及提取记忆或者是产生有意识的思想。然而，Grundfest指出，所有的细胞都有一些共同的特征。1839年，解剖学家Mattias Jakob Schleiden和Theodor Schwann提出了细胞理论，阐明所有的生物体，从最简单的植物到复杂的人类，都是由同样的基本单位——细胞——所构成的。尽管不同的植物与动物细胞在具体细节上有显著不同，它们却共享着一些共同的特征。

Grundfest解释道，多细胞机体的每个细胞都被一层油性膜所包围，

将其与其他细胞以及沐浴所有细胞的细胞外液分离开来。表面的细胞膜对特定物质具有渗透性，因而可实现细胞内部与细胞外液之间的养分与气体交换。细胞内部具有细胞核，有自己的核膜并被叫做细胞质的细胞内液所包围。细胞核里面包含有染色体——一种细长的由DNA构成的结构，它还携带着基因，恰如珠串一般。基因除了能够控制细胞的复制能力之外，还使细胞制造特定的蛋白质以实现相应功能。制造蛋白质的特殊机构位于细胞质中。从这些共同特征的角度来看，细胞是生命的最基本单位，是一切动物、植物的所有组织器官的结构与功能基础。

除了共同的生物学特征，每一个细胞都有各自独特的功能。例如，肝细胞执行消化功能，而脑细胞则以特殊的方式加工信息并实现与其他脑细胞的联络。这些相互作用使大脑的神经细胞形成完整的神经回路（neural circuit），从而实现信息的传递与转换。Grundfest强调，一些专门化的功能使肝细胞适应于新陈代谢，这些功能还使脑细胞在信息处理中发挥重要作用。

我曾经在纽约大学的自然科学课程中接触过所有这些知识，但是它们从来没有像从Grundfest口中讲出来那样强烈地激起我的好奇心。神经细胞并非只是生物学的一个奇迹，它更是理解脑功能的关键。当Grundfest的教导开始对我有了进一步的影响时，他对于精神分析的见解也使我意识到，在能够从生物学的角度来解释“自我”之前，我们需要首先理解神经细胞是如何运作的。

Grundfest所强调的理解神经细胞运作机理的重要性，对我后来的学习与记忆研究有着根本性影响。他坚持以细胞学的策略来探索脑功能，这对于新的心理科学的兴起有着重要意义。已经证明人脑是由上千亿个神经细胞构成的，值得我们注意的是，整个后半个20世纪有很多科学家是通过研究大脑中单个细胞来探索心理活动的机理的。细胞学研究提供了有关知觉、随意运动、注意、学习及记忆存储的生物学基础的第一手资料。

神经细胞生物学以三个原理为基础，始于20世纪的上半叶，而今成为理解脑功能的核心。神经元理论（细胞理论应用于脑）阐述了神经细胞（或者神经元）是脑的基本信号单位的根本组成部分。离子假说则集中于神经细胞内部的信息传递。它描述了单个神经细胞产生电信号（即动作电位），并在特定细胞内沿着相当长的距离进行传导的机制。突触传递的化学理论则主要论述了神经细胞之间的信息传递。一个神经细胞通过释放化学信号（即神经递质）与另外一个神经细胞联络；第二个神经细胞识别信号并通过位于细胞膜表面的、被称为受体的特殊分子进行反应。这三个原理都聚焦于单个的神经细胞。

真正使心理功能的细胞学研究成为可能的关键性人物是Santiago Ramon y Cajal[17]，一位与弗洛伊德同时代的西班牙神经解剖学家（图4.3）。Cajal奠定了现代神经系统研究的基础，是一位非常重要的脑科学家。最初他想成为一名画家。为了了解人体，他向他的父亲（一位外科医生）学习人体解剖。他的学习材料主要是从古墓里发掘出来的尸骨。对于这些骨架的着迷使Cajal由一位画家转变为一位解剖学家，最终

成为专注于大脑的解剖学家。与弗洛伊德及多年以后的我一样，Cajal对于大脑的研究始于强烈的好奇心。他想要发展出一门“理性心理学”（rationalpsychology），而首要的前提即是掌握详细的大脑细胞解剖知识。



图4.3 Cajal（Santiago Ramon y Cajal，1852-1934），伟大的西班牙解剖学家，提出了神经元理论，奠定了现代神经科学的基础（Cajal研究所提供）。

Cajal拥有一种不可思议的能力，他能够由静态的已经死去的神经细胞推导出活体的细胞特征。这可能得益于他的具有艺术倾向的神奇想像力，因此他能够以精妙的画笔及活灵活现的语言对观察到的任何本质特征进行刻画与描述。著名英国生理学家Charles Sherrington[18]后来写到他

时说，“在描述显微镜下所展示的景象时，Cajal的讲述生动有力。这不能不让人惊讶，因为他的所有材料都是固定而且死掉的（细胞组织）。”Sherrington还谈论道：

Cajal运用极端的拟人化描述来形容脑染色的固定区域，这一开始实在让人难以接受。他所看到的显微镜下的视野总是活灵活现的……一个神经细胞通过它的纤维“摸索着去寻找另外一个神经细胞”！……我从来没有遇到过像他这样的（科学家），他的成功不能不说是部分地归功于这种拟人化的表达能力。

在Cajal进入到这一研究领域之前，生物学家们对于神经细胞形状的认识是彻底混乱的。与人体其他结构简单的细胞不同，神经细胞具有极端不规则的形状，并且被众多的极其精细的延伸部分（这在当时被称为突触）所包围。生物学家并不清楚这些突触是否是神经细胞的一部分，因为当时还无法追踪它们到底是回到细胞体还是向前遇到了另外一个细胞，这也就无从知道它们到底何去何从了。另外，因为这些突触极端纤细（是人的发丝的百分之一），没有人能够看到并且分解它们的细胞膜。这使许多的生物学家，包括著名的意大利的解剖学家Camillo Golgi，断言突触表面没有膜。同时，因为包围一个神经细胞的突触与其他的神经细胞的突触紧密相邻，Golgi认为突触的内部细胞质可以自由地混合，因此形成一个持续相通的神经网，就好似蜘蛛网一样，信号可以同时向所有方向传送。总的说来，Golgi认为神经系统的根本组成部分一定是可以自由联系的神经网络，而并非单个的神经细胞。

1890年，Cajal尝试着以一种更好的方法来观察完整状态的神经细胞。他通过两种策略来实现这一目的。首先是从研究成年动物脑转向研究新生动物脑。新生动物的神经细胞数目较小，密度也较小，而且突触稍短。这样Cajal就可以在神经细胞的丛林中观察单个的细胞“树”。第二个方法是运用由Golgi首先发展起来的一种特殊的银染色法。这个方法相对难以操作，在随机水平上，只有一少部分的神经元——少于总数的百分之——能够被染色。但是只要神经细胞被染色标记，就一定是其完整的形态全部得到染色。这样一来就可以看到细胞体及其所有突触。在新生动物脑，偶尔被染色的神经细胞突显于没有被标记的细胞丛林中，就好像一个点缀着灯笼的圣诞树。因此Cajal写道：

因为不可测知从而无法描述整个成年的细胞集团，为什么不转向研究其他的细胞团，比如说正在哺乳阶段的？……如果恰当地选择了发展的阶段……当神经细胞还相对较小从而能够使每个部分都完全地突显出来；就可以被极度清楚地描述出……终端的分支了。

通过两种策略的研究表明，尽管神经细胞形状复杂，但它们是单个的完整的个体（图4.4）。包围在其周围的精细突触并非是独立的，它们直接由细胞体发出。而且，整个神经细胞包括突触，都是由一层表面膜完全包围着，这与细胞理论是一致的。Cajal继续区分了两种不同的突触：轴突与树突。他将这种由三个部分组成的神经细胞称为神经元。几乎没有例外，脑中的所有神经细胞都有一个细胞体，包含一个细胞核、一个轴突以及许多细小的树突。

缺页

成联系。相反，每个神经细胞只与特定的神经细胞形成突触进而产生联系，而与其他神经细胞并无关系（图4.5-C）。他运用联系特异性原理来表现通过特定通路相连的神经细胞，并称之为神经回路；神经信号在这些回路路中以一种预期的方式进行传递。

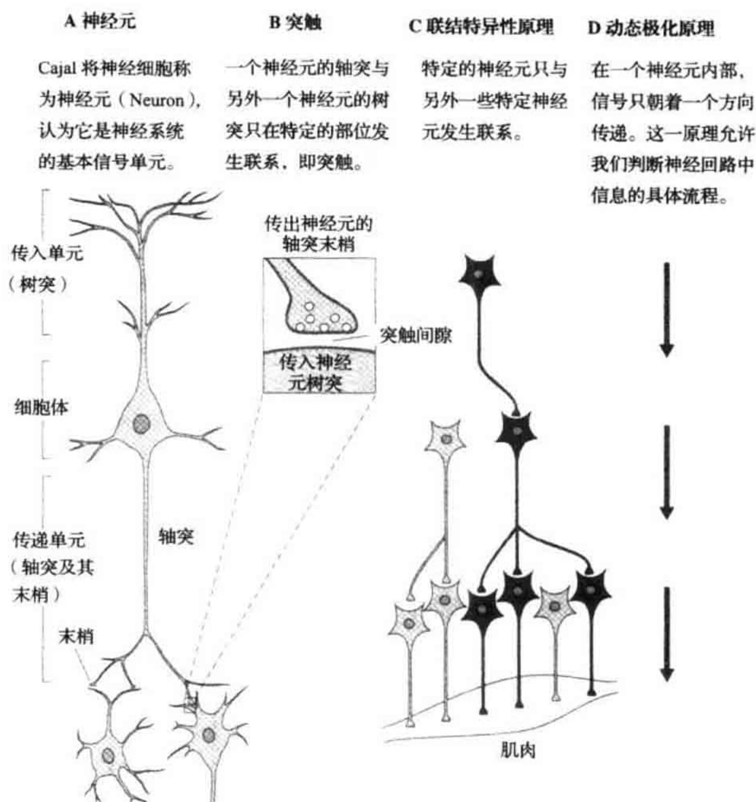


图4.5 Cajal有关神经组织结构的四原理理论

一般说来，单个神经元通过它的许多突触前终瑞与众多靶神经细胞的树突产生联系。这样，单个神经元可以把它接收到的信息广泛地传递给不同的靶神经元。相应地，靶神经细胞的树突可以接收由不同神经元突触前终端传来的信息。不同脑区之间的信息传递也由此得以实现。

基于以上对脑内信号传递的分析，Cajal认为大脑是由特定的、可预期的回路构成。这有别于当时的盛行理论——认为大脑是由散布的神经网络构成，而这个网络中随处都在发生着可以想像到的任何形式的交互作用。

原理四　得益于令人惊叹的直觉，Cajal得出了第四个原理——动态极化。这一原理认为神经回路中的信号只向一个方向传递（图4.5-D）。信息流的方向为一从特定细胞的树突到细胞体，再沿着轴突到达突触前末梢，然后经过突触间隙到达下一个神经细胞的树突。信息流的单向原理极度重要，因为它将神经细胞的所符组成部分与其要的功能——传递

信号——相关联。

由特异性联系原理与单向信息流原理又进一步衍生出一整套描述神经细胞之间信息传递的规则。在进一步阐述神经回路的过程中，Cajal发现脑与脊髓包含三类主要的神经元，在功能上它们各不相同。感觉神经元，位于皮肤及各种感觉器官，对外部世界的特定刺激——机械性压力（触觉）、光（视觉）、声波（听觉）——进行反应并把这些信息传送给大脑。运动神经元，由脑干及脊髓发出轴突到效应器，比如肌肉与腺体细胞，控制这些细胞的活动。中间神经元，脑中数量最多的神经元，在感觉与运动神经元之间作为信息中转站。由此Cajal能够追踪由皮肤的感觉神经元传向脊髓的信息，再经由中间神经元到达运动神经元，随后发出信号使肌肉细胞产生运动（图4.6）。这些见解是Cajal通过对老鼠、猴子以及人的研究得出的。

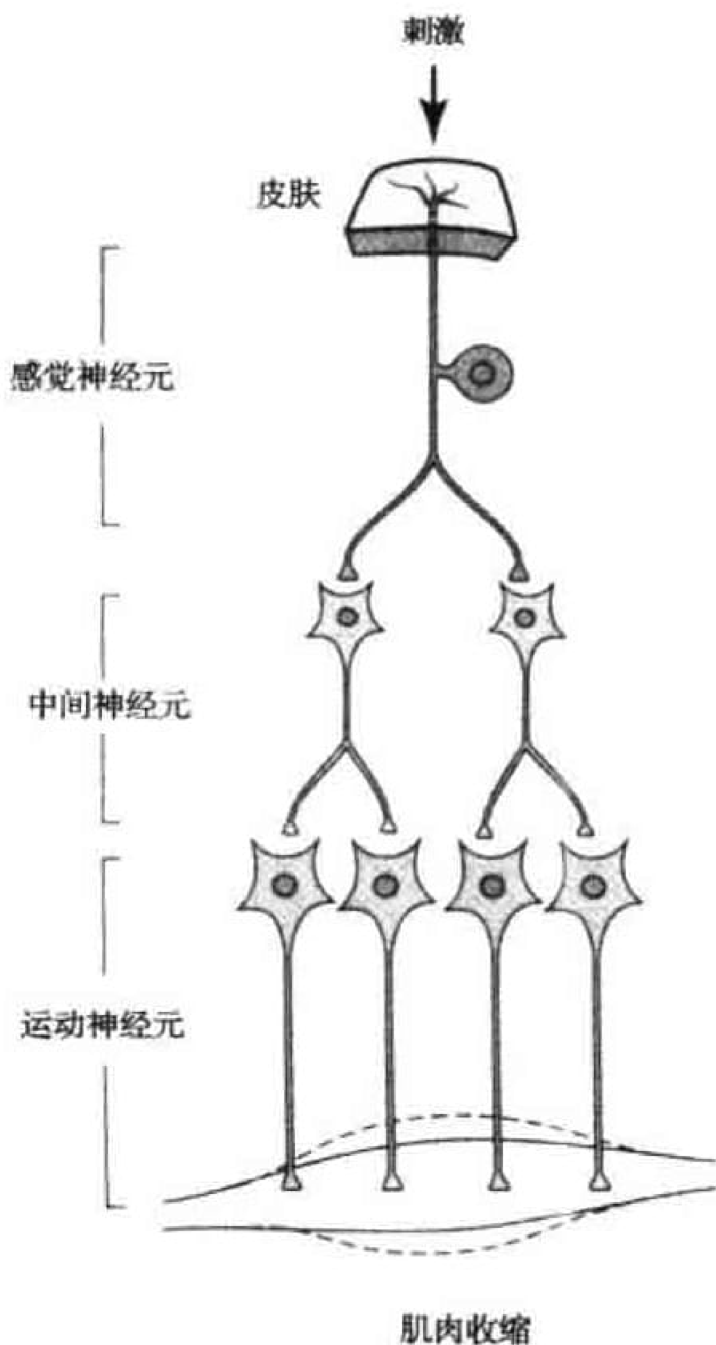


图4.6三类神经元，由Cajal所区别。脑与脊髓中的每一类神经元都具有特定的功能。感觉神经元对外界刺激进行反应。运动神经元控制肌肉与腺体细胞的活性。而中间神经元则是感觉与运动神经元之间的中转站。

很快地，人们发现每种神经细胞都可以由其生化特性进行区分，并且受不同疾病的影响。比如，皮肤与关节的感觉神经元会因晚期梅毒而受到影响；帕金森氏病会累及一组特定的中间神经元；运动神经元可以被肌萎缩性脊髓侧索硬化症与脊髓灰质炎选择性地损伤。实际上，一些疾病具有高度选择性从而只影响神经元的特定结构：多发性硬化影响特定的轴突；Gaucher氏病[19]累及细胞体；而脆弱X体综介征则损伤树突；波特淋菌中毒会影响突触。

因为他革命性的理论创见，Cajal于1906年获得诺贝尔生理学或医学奖，同时获奖的还有Golgi，正是他的银染色技术使Cajal的发现成为可能。

就好像是科学史上的一个大玩笑，Golgi的银染色技术促成了Cajal的伟大发现，然而他却一直激烈地反对Cajal的理论，从不认同神经元理论的任何一条原理。实际上，Golgi还利用他作为诺贝尔奖得主演讲的机会来继续攻击神经元理论。他断言："这种理论正逐渐偏离主流。"他还说，"在我看来，我们还不能够下任何结论，基于目前的知识，我们既不能够支持也无法反对神经元理论。"他认为神经元理论的动态极化原理是错误的，并且不认为神经回路的基本成分是以精确的方式相联结，以及不同的神经回路具有不同的功能。

直到他于1926年离世，Golgi仍然错误地认为神经细胞并不是独立而完整的单位。后来，当Cajal回忆到他们共同获得诺贝尔奖的经历时，曾经写道，"我们这对性格迥异的科学对手共同获奖真是命运的残酷讽刺……"

这个争论揭示了有关科学社会学的一些有趣的现实，我后来也在自己的职业生涯中多次遇到过。首先，像Golgi这样的科学家，技术上非常过硬但是并不一定对于他们所研究的生物学问题具有深刻的见解。其次，最出色的科学家经常会持不同意见，尤其是在某一发现的初始阶段。

由不同意见而引发的争论常常会演变成个人之间几乎是具有复仇性质的争斗，比如Golgi之对于Cajal。这表明在科学家之间，除了慷慨与分享等行为之外，也同样会相互竞争，有野心、自傲和复仇情绪其中的原因是很清楚的。科学研究的目的是发现有关世界的新的事实，而发现则意味着掌握优先权，就是做第一个发现者。就如离子假说的倡导者Alan Hodgkin[20]，曾经在自传里写道："如果纯粹的科学家仅仅是被好奇心所驱使，则他们应该在别人率先解决了他们所致力研究的问题时都感到高兴才是，然而实际情况并非如此。"只有真正对现有知识做出独创性贡献的科学家才能够得到同行的认同与尊重。这也是达尔文曾经提到的他的"对于自然科学的热爱……实际上很大程度上出于想要得到同行尊重的野心"。

最后，较大的争议经常是由于现有研究方法还不足以对于主要研究问题提供一种清晰明确的答案。直到1955年，Cajal的直觉才得到了进一步的证实。洛克菲勒研究所的Sanford Palay与George Palade通过电

镜证实，在大多数情况下，一个微小空间——突触间隙分离开了一个神经细胞的突触前终端与另外一个细胞的树突。他们还同时揭示突触结构是不对称的。而能够释放化学递质的机构，后来发现只是位于突触前终端所在的细胞。这也解释了为什么神经回路中的信息只是沿着一个方向传递。

生理学家们很快发现Cajal所做贡献的重要意义。Sherrington（图4.7）成为Cajal众多的重要支持者之一，并且邀请他于1894年到英国伦敦的皇家学院发表Groonian演讲，这是英国给予一位生物学家的最高荣誉。

Sherrington曾在他的回忆录中这样评论Cajal：

称他为有史以来最出色的神经系统解剖学家难道过分吗？这个课题一直以来就是优秀的研究者所热衷的；在Cajal以前也曾经有过相关发现，但是这些发现大都让医生们比以前更为困惑。他的贡献使一个初学者都可以轻易地识别活体细胞以及整个神经细胞链中的神经信息流向。

他轻而易举地解决了神经信息流经过大脑及脊髓的传导方向问题。他发现了每一条神经通路总是单向的，并且这个方向总是不可变更的。

在他自己的颇具影响力的著作《神经系统的整合行为》中，Sherrington在Cajal有关神经细胞结构发现的基础上对于其结构、生理与行为之间的关系进行了讨论。

Sherrington是通过对猫脊髓的测试实现这一成果的。脊髓接收并处理由皮肤、关节以及躯干四肢的肌肉所传来的感觉信息。它自身包含大部分的控制躯干四肢运动（包括走与跑）的基本神经结构。为了理解简单的神经回路，Sherrington研究了两个反射行为，猫的类似于人的膝跳反射以及当猫爪受到不愉快刺激时的回避反应。这类本能的反射并不需要学习。而且，它们特属于脊髓，不需要将信息传递给大脑。它们可以由一个适宜刺激立即诱发，比如轻敲膝盖、给猫爪电击或者使其接触热表面等。

在研究反射的过程中，Sherrington发现了一些由Cajal的解剖学研究所不能预期的现象，即并非所有的神经活动都是兴奋性的，并非所有的神经细胞都是通过它们的突触前终端刺激下一个受体细胞而向前传递信息。一些细胞是抑制性的；它们通过其终端阻止受体细胞继续传递信息。Sherrington在研究不同反射协同作用产生连贯行为反应时发现了这一现象。他发现，当特定部位受到刺激而产生特定反射反应时，只有这个特定的反应受到激发，其他的相反的反射则受到抑制。因此，轻敲膝盖骨肌腱引发一个反射动作——腿的伸展，即一次踢腿。这次轻敲同时也抑制了相反的反射行为——弯曲，即腿的向后收缩。



图4.7 Sherrington（Charles Sherrington，1857-1952）研究了反射行为的神经基础。他发现神经元既可以被激活，也可被拟制；而这些信号的综合则决定了神经系统的活动（复印自《神经系统的整合行为》，剑桥大学出版社，1947）

Sherrington接着探讨了在这种协同反射反应中运动神经元的行为。他发现当轻敲膝盖骨肌腱时，负责伸展肢体的运动神经元（兴奋了伸肌）受到激活，然而负责收缩肢体的运动神经元（抑制了屈肌）则被抑制了。Sherrington把抑制屈肌的神经细胞称为抑制性神经元。后来的工作发现几乎所有的抑制性神经元都属于中间神经元。

Sherrington很快地发现了抑制作用的重要意义，不但协同反射反应，而且能够增强反应稳定性。动物经常会遇到能够引起对立反射行为的刺激。抑制性神经元通过抑制竞争性反射而产生稳定的、可预期的协同反应，这一机制通常称为互补性控制。比如，腿的伸展必然会伴随着弯曲的抑制，腿的弯曲必然会伴随着伸展的抑制。通过互补性控制，抑制性神经元选择性地抑制竞争性反射，从而保证只是二者之一的或者少数几个可能反应最终表达为行为。

反射的整合和脊髓与脑的决策能力均来自于单个的运动神经的整合性特点。对于一个运动神经元所接受的所有兴奋性与抑制性信号，它先是进行汇总，而后基于此计算展开一系列相对应的行动。当且仅当兴奋的总和超出抑制且达到一个最小的阈值时，运动神经元才会发出信号使靶肌肉收缩。

Sherrington把互补性控制看作为产生行为及保证动作单一性的普遍协同机制的首要一环。他有关脊髓的工作所揭示的神经元整合性原理其实也是构成脑的一些高级认知决策功能的基础。我们所产生的所有知觉及思维，做出的所有动作，其实都是基于大量基本而简单的神经计算所得出的结果。

在19世纪80年代中期，当弗洛伊德放弃神经细胞及其联结的基础研究时，神经元理论的一些细节以及它在生理学方面的应用还并未明确。然而，他不甘落后于神经生理学，在开始运用心理分析治疗病人并发现了梦的无意识意义之后，于一篇写于1895年的未发表论文《科学心理学的研究计划》中整合了Cajal有关神经元的新观点。尽管弗洛伊德后来非常热衷于心理分析，但他早期的实验工作仍然对其思想产生了持续性的影响，因此也影响了心理分析的发展。Robert Holt，一位对心理分析感兴趣的心理学家，曾经这样写道：

在很多方面，弗洛伊德的事业看起来似乎经历了一次彻底的重新定向，他由一位神经解剖研究者转变为一位临床神经学家，进行心理治疗的实验并最终成为第一位心理分析学家。作为心理学家，我们不难想像他这次转变中发生变化的同时也还保持着一定的连贯性。尽管弗洛伊德后来是一个与纯粹抽象、虚设的理论模型打交道的心理学家，但是其曾经充满激情地投身于神经系统研究的经历是不能被抹杀的。

弗洛伊德把他致力于研究简单生物体，比如螯虾、鳗及原生鱼类神

经细胞的经历称为“我学生生涯的最欢乐时光”。在遇到Martha Bernays并与其恋爱结婚之后，弗洛伊德离开了这些基础研究。19世纪时，一个人想要从事科研就必须有另外的收入来支撑其生活。基于他不甚乐观的经济状况，弗洛伊德转向建立临床医学诊所，以此得到足够收入来养家糊口。如果当时和今天一样，科研事业已经足以养家糊口，弗洛伊德也许会成为一位著名的神经解剖学家和一位神经元理论的创始人，而不是精神分析之父。

第5章 神经细胞的谈话

如果我成为一名心理分析学家，我必然会用一生的时间来聆听病人谈论他们自己——关于他们的梦与清醒时的记忆，他们的冲突与渴望。这也是弗洛伊德首创的“谈话疗法”（talk therapy）中的内省方法，以期达到更深的自我理解。通过鼓励病人进行各种思维与记忆的自由联想，心理分析学家可以帮助病人疏解潜在的有意识的思维与行为之下的无意识记忆、精神创伤以及冲动。

在Grundfest实验室的工作中，我很快意识到要理解大脑的运作过程，必须学习“聆听”神经元，解释使各种心理现象成为可能的电信号。电信号代表着心理的语言，是神经细胞——脑的基本组成部分——之间进行长距离联系的方法。聆听这些“谈话”以及记录神经活动可以说是一种客观的自我观察。

Grundfest是生物信号学的学术带头人。从他那儿我学习到了神经细胞的信号理论所经历的4个历史时期。从18世纪开始，历经了200年后，终于由Alan Hodgkin与Andrew Huxley提供了对这个课题较为清楚且令人满意的解决方案。自始至终，有关神经细胞之间如何进行沟通的问题一直吸引着世界上最优秀的科学家们。

第一时期　可以回溯到1791年，来自意大利博洛尼亚（Bologna）的生物学家伽伐尼（Luigi Galvani）发现了动物的神经电活动。伽伐尼偶然将一只青蛙腿挂在铁制阳台的一个铜钩上，发现这两种不同金属（铁与铜）的相互作用使青蛙腿产生了痉挛。他还发现通过给予青蛙腿以电脉冲的刺激也可以使其产生痉挛。经过进一步的研究，他提出神经细胞与肌肉细胞自身即可以产生电流，肌肉的痉挛是由肌肉细胞所产生的电流引起的，而并非是当时所认为的什么幽灵或是“神秘的力量”。

伽伐尼的见解及其成就使人们对于神经活动的认识脱离了虚幻的神秘力量学说而回到了自然科学的领域。这种精神被赫尔姆霍茨（Hermann von Helmholtz）继续发扬光大，他是首先将严密的物理学方法引入脑科学的众多科学家之一。赫尔姆霍茨发现神经细胞的轴突所产生的电活动其实并非是神经活动的一种副产品，相反却正是神经细胞产生信息并进行传递的根本原因。这些信息随即把来自外部世界的感知信息传递到脊髓与脑，最后由脑与脊髓所发出的命令再传给肌肉。

在进行这项工作的时候，赫尔姆霍茨做了一次非常的实验测量，以至于最后改变了人们对于动物神经电活动的认识。1859年，他成功地测量到了这些电信息传递的速度，令他惊讶的是在活体的轴突上传导的电信号与在铜线圈中的电流完全不同。在金属线圈中，电信号以接近光速的速度[21]进行传导。尽管速度这样高，信号强度却因其属于被动传导而在长程传递后急剧减低。如果神经轴突也依靠被动传导，则大脚趾皮肤表面下的神经终端所产生的感觉信号会在到达大脑前就衰减干净了。赫尔姆霍茨发现电信号以比在金属线圈中低得多的速度在神经轴突中传播，它们通过一种新的波状主动传导方式以低于每秒90英尺[22]的速度传

导。后来的研究表明，与线圈中的电信号不同，神经电信号的强度并不在传播的过程中衰减。因此，神经系统以一种低速的主动传导来保证从大脚趾产生的信号可以大小不变地到达脊髓。

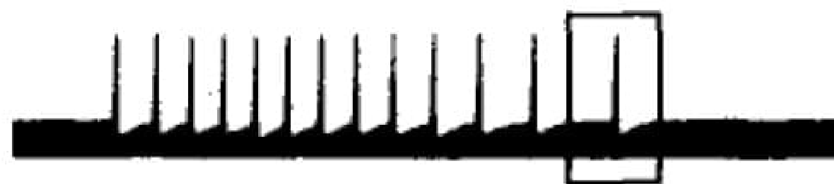
赫尔姆霍茨的发现引发了一系列的问题，主导了后来近百年的生理学研究领域：这些后来被称为动作电位的传递信号到底是什么样子？它们是怎样进行信息编码的？生物组织是怎样产生电信号的？具体地说，是什么携带电流而产生了信号？

第二时期　这个时期解决了信号形式及其在信息编码中的作用，即Edgar Douglas Adrian始于1920年的工作。Adrian（图5.1）发现了一种新的方法，用来记录与放大个体皮肤内的感觉神经元轴突所传导的动作电位。正是从那个时候起，人们第一次较为清楚地认识到神经细胞之间的基本“对话”。Adrian完成了几项有关动作电位及其感觉产生的伟大发现。



图5.1 Edgar，Lord Adrian（1889-1977），他发明了动作电位的记录方法，而动作电位即是神经细胞用来传递信息的电信号。（引自《神经科学与行为精要》，1995）

Adrian用一根细的金属线圈来记录动作电位。他将线圈的一端置于接近感觉神经元轴突的皮肤表面，然后把线圈同时与一个墨水记录器（他期望可以看到动作电位的形状与模式）和一个扬声器（他期望可以听到动作电位的声音）相连接。Adrian每次触摸皮肤，就会产生一个或多个动作电位。每次一个动作电位产生时，Adrian就会从扬声器听到“啪”的一声，并且会在墨水记录器上看到一次短暂的电脉冲。感觉神经元的电脉冲可持续大约千分之一秒，并且有两个成分：一个急速的升支至波峰，紧随一个同样急速的降支，最后回到起始点（图5.2）。



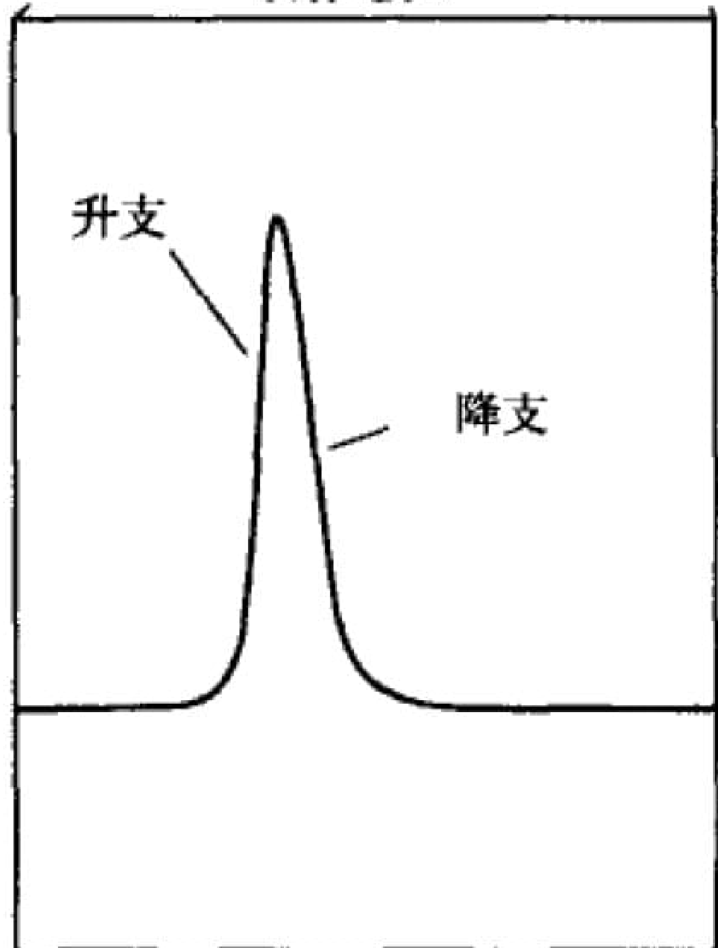

动作电位
升支
降支

图5.2 Edgar Adrian的记录揭示了动作电位的特性。单细胞记录表明动作电位是全或无的：一旦达到产生动作电位阈值，所产生的信号总具有一致的波幅与形状。

Adrian由墨水记录器与扬声器所得到的结果发现：所有单个神经细胞产生的动作电位都非常相似。它们具有相同的形状与波幅，而与其引发刺激的强度、持续时间以及部位无关。动作电位因此是不变的、全或无的信号：一旦达到产生信号的阈值，动作电位几乎总是相同的，既不大也不小。由动作电位而产生的电流足以激发轴突的邻近区域，因而使动作电位能够在轴突的全程以近于每秒100英尺[23]的速度不衰退地传递，这个速度很接近于赫尔姆霍茨当初的发现。

发现动作电位的全或无特性之后，Adrian提出了更多的问题：感觉神经元是如何反映刺激的强度——比如轻或重的触摸、明亮或阴暗的光线——的呢？它们又是如何识别刺激的持续时间的呢？从更广泛的意义上来讲，神经元是如何区分不同种类的感觉信息的呢？比如引起痛感的触摸、光亮、气味或者是声音？它们又是如何区分引起知觉的感觉信息与触发动作的运动信息呢？

Adrian首先阐述了有关强度的问题。他证明强度产生于动作电位的激发频率。一个轻微的刺激，比如说手臂上的一次轻触，仅仅会触发每秒2~3个动作电位，然而捏或者撞一次手肘，却可激发每秒上百个动作电位。同样，感觉的持续时间是由产生动作电位的时间长短决定的。

接着，他继续探索了信息是如何传递的。神经元是通过不同的电信号来告诉大脑有关不同刺激，比如说疼痛、光亮或者声音的信息吗？Adrian发现事实并非如此。不同感觉器官的神经元所产生的动作电位几乎没有什么不同。因此感觉的本质与特性——不论视觉还是触觉——并非依赖于动作电位的不同。

那么到底是什么区分了神经元所携带的不同信息？由Cajal的联结特异性原理，Adrian推论传导的信息本质其实取决于所兴奋的神经纤维与其连接的特定脑区。每一种感觉都由特定的神经通道传导，特定的信息专门由传导该信息的神经回路中的神经元传导。在感觉神经回路中，信息由第一个感觉神经元——对于环境中的触觉、痛觉或者光感进行反应的感受器——传到脑与脊髓中特定的专门神经元。因此视觉信息与听觉信息因为其传导通路不同而将会被感知为不同的信息。

1928年，Adrian以他特有的生动方式总结了他的工作："所有的（神经）冲动都差不多，无论其最终激发的是光感、触觉、还是痛觉；如果它们很密集，则相应的感觉就会强烈些；如果它们相对较为疏散，则相应的感觉就会弱了许多。"

最后，Adrian发现由脑内运动神经元传送到肌肉的信号其实与由皮肤感觉神经元传送给大脑的信号完全相同："运动纤维所传导的脉冲其实与感觉纤维中的并无二致。这些神经脉冲……遵守同样的全或无原理。"因此，经由特定通道的一连串快速动作电位导致手的运动而不是对有色光的感觉，正是由于这一通道所连接的是指尖而非视网膜。

Adrian与Sherrington一样，将Cajal的神经元理论由基础的解剖学观察扩展到了功能领域。与Golgi和Cajal最终成为互相嫉恨的竞争对手不同，Sherrington和Adrian是互相支持的好朋友。他们因为共同发现神经元的功能而共享1932年的诺贝尔生理学或医学奖。当得知这一消息时，Adrian身为比Sherrington晚一代的年轻人，写信给Sherrington：

我将不再重复那些早已让你厌烦的话：我们是多么地珍视你的工作以及你本人。但我必须让你知道，这次与你一起获奖给了我多么强烈的喜悦！我从来没有梦想过这个，或者更冷静地说我从没有奢望过这个，因为你（因为这项工作而得到的）的荣誉应该是完整的。但我也不得不为我的好运感到兴奋。

Adrian听到了神经信号传递时“啪！啪！啪！”的声音并且发现了这些电脉冲的频率体现了感觉刺激的强度，但还是有几个问题并未得到解决。究竟是什么使神经系统具有这种非凡的以全或无方式传导电信号的能力呢？电信号的启动与终止是怎样实现的呢？它们沿着轴突进行快速传导的具体机制到底是什么呢？

第三时期　神经信号理论的第三个历史时期主要致力于动作电位产生机制的研究，是从Julius Bernstein于1902年提出的膜假说开始的。他是Helmholtz的学生，是19世纪的最具创造力和卓越成就的电生理学家之一。Bernstein想要知道：什么机制产生了这些全或无的脉冲？动作电位的电荷是由什么携带的呢？

Bernstein明白包围轴突的细胞表面膜即使在静息状态，即没有任何神经活动时也存在着静息电位，也就是膜两面的电压差。这一电压差——又称为静息膜电位——对于神经细胞具有重要的意义，因为所有的信号产生都是以这一电压差（即静息电位）的变化为基础。Bernstein发现膜两面的电压差为70毫伏，而膜内侧比外侧存在更多的负电荷。

是什么导致了这个电压差呢？Bernstein推理一定有带电物体穿越了细胞膜。人体的每个细胞都沐浴在细胞外液中，但不像在金属导体中那样，其中并没有能够产生电流的自由电子；相反细胞外液中却饱含离子，即带电的钠、钾、氯原子，而且每个细胞内部的细胞质中也含有高浓度的离子。这些离子能够形成电流。经过进一步推理，Bernstein认为细胞内外离子浓度的失衡也许能够产生跨越细胞膜的电流。

Bernstein由早期的研究中了解到，细胞外液是含盐的：它包含高浓度的钠离子，这些钠离子所带的正电荷被相同浓度的带负电的氯离子平衡掉了。相反，细胞内部的细胞质包含高浓度的蛋白质，它们所带的负电荷被带正电的钾离子所平衡。因此膜两边各处于正负离子的电平衡状态，但是却涉及了不同的离子。

只有当细胞膜对于细胞外液或是细胞质中的某种离子具有渗透性时，才会有电荷穿越神经细胞膜。但究竟是哪种离子呢？在尝试了各种可能性之后，Bernstein果断地总结到：在静息状态，细胞膜对于除了钾离子以外的所有的离子都有屏障作用。细胞膜包含特殊的通道，即现在所认为的离子通道；这些通道只允许钾离子顺着其浓度梯度由细胞膜内

部的细胞质穿过细胞膜，到达细胞外部。因为钾离子带有正电荷，其朝向细胞外的移动使细胞膜内表面产生过剩的负电荷。

当钾离子因为浓度梯度移到细胞外时，它同时也被细胞膜内表面所产生的过剩负电荷所吸引。因此细胞膜的外表面排列着由细胞内移出的带正电的钾离子，而内表面则排列着相对过剩的带负电的蛋白质。这种离子的平衡保持着相对稳定的膜电位（-70毫伏）（图5.3）。

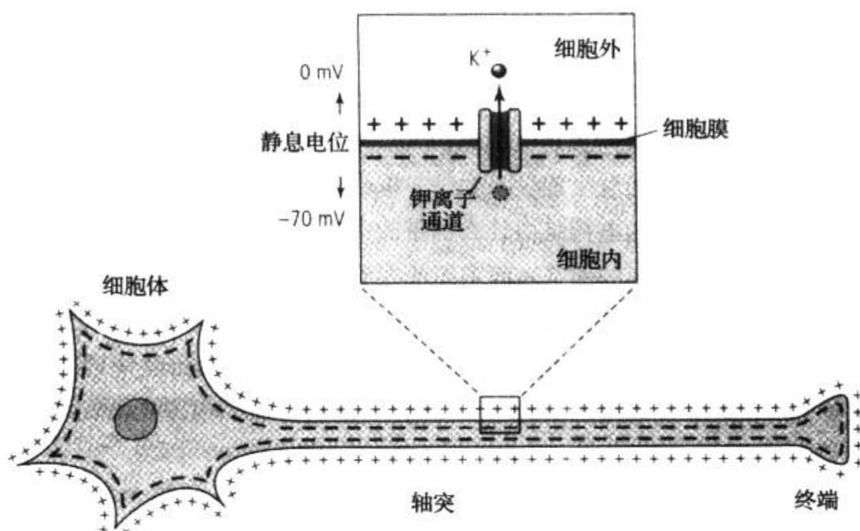


图5.3 Bernstein所发现的膜静息电位。Julius Bernstein推理，即使是在静息状态，神经细胞内外仍然存在着电位差。他提出神经细胞膜一定是具有某种特殊的通道，而带正电的钾离子正是由此到达细胞外部，细胞膜内部因为缺少正电荷而使内表面带负电，这即是静息膜电位的成因。

这些关于神经细胞保持静息电位的某本发现引起了Bernstein进一步思索：当一个神经元受到充分刺激而产生动作电位时会是什么样的情形呢？他运用充电刺激器的电流使一个神经细胞产生动作电位，并推论产生动作电位时细胞膜的选择性渗透能力将短暂地丧失，所有的离子都可以通过，因此细胞膜的静息电位将升至零。据此推理，能够使-70毫伏的细胞膜静息电位升至零的动作电位波幅应该是70毫伏。

Bernstein的基于离子移动原理的膜假说后来证明是正确的。静息电位与动作电位均不需要复杂的生化反应，而只是利用了离子的浓度梯度所储存的能量。从更广泛的意义上来讲，Bernstein的发现与Galvani和Helmholtz的一样，都以强有力的证据表明：物理与化学的定律能够解释心理功能的某些方面，如神经系统的信号以及行为控制。在心理的世界，并不存在用物理及化学原理所不能够解释的所谓玄妙的“神秘力量”或其他现象。

第四时期　神经信号学的第四个时期主要是以离子假说为主，同时也涉及两位杰出科学家的思想。其中一位是Alan Hodgkin，他是Adrian的最为出色的学生；另外一位是Andrew Huxley，他是Hodgkin的优秀

的学生及同事（图5.4）。Hodgkin具有对于神经细胞功能的生物基础及其研究历史的敏锐洞察力。作为一位优秀的实验家与出色的理论家，他总是试图找到实验发现所隐含的意义。Huxley则很具有数学与技术方面的天分。他不但发明新的方法记录并再现单个神经细胞的活动，而且运用数学模型描述他与Hodgkin所得到的数据。他们是完美的合作者，一起创造了以他们单独任何一个也不可能完成的事业。

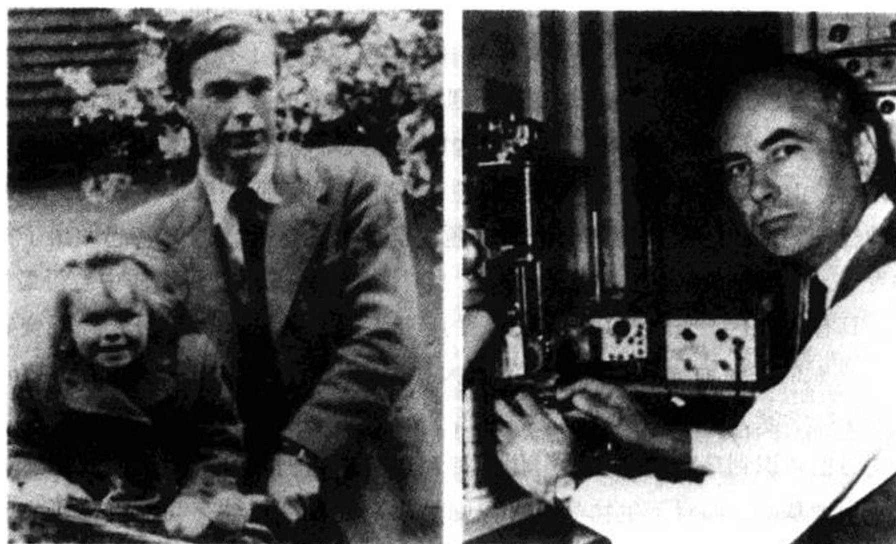


图5.4 Alan Hodgkin（1914-1998）与Andrew Huxley（生于1917）开展了一系列的经典研究，探索乌贼的巨大神经轴突。除了证实了Bernstein的有关静息膜电位成因的假说以外，他们还发现动作电位是由钠离子移入细胞而产生的。

Hodgkin的巨大天赋在其事业早期就已显露。当他在1939年与Huxley开始合作时，他已经在神经信号研究方面做出了重要贡献。1936年他从剑桥获得博士学位，博士论文就是关于“神经传导的本质”。在博士论文中，他以翔实的数据表明，由动作电位所产生的电流足以越过麻醉过的轴突段而继续向前传导。这些实验有力地论证了动作电位一经产生就将无误地进行传导的观点。其中的原因是动作电位所产生的电流比激活邻近区域所需要的电流大出许多。

Hodgkin博士论文的工作出类拔萃而又具有重要的意义，年仅22岁的他很快地引起了国际科学界的注意。A.V.Hill，一位诺贝尔奖获得者，也是英国一流的生理学家，曾经是Hodgkin傅士论文评审委员会的一员。他对于Hodgkin的工作十分赞赏，并把其博士论文转给Herbert Gasser，即洛克菲勒研究所的所长。在信中，Hill称Hodgkin“十分非凡的……作为一名实验科学家在Trinity大学的第四年级就得到了奖学金，这是史无前例的成就”！

Gasser认为Hodgkin的博士论文工作是“十分出色的实验工作”，并于1937年邀请他到洛克菲勒研究所做访问学者。在那一年，Hodgkin与

同在此研究所工作的Grundfest成为好朋友。Hodgkin还访问了美国其他一些实验室，学习了有关乌贼巨大神经轴突的知识，令他获益匪浅。最重要的是，他还遇到了他后来的妻子，洛克菲勒研究所一位教授的女儿。对于一年的短暂时光来说，这真是令人难以置信的收获！

1939年，Hodgkin与Huxley一同来到位于英国普利茅斯的海洋生物局，研究乌贼的巨大神经轴突是如何产生动作电位的课题。也就是在这儿，他们一起做出了第一个重大的发现。英国神经解剖学家J.Z.Young当时刚刚发现乌贼这种海洋中游得最快的生物之一，具有直径达1毫米（1/25英尺）的巨大轴突，是人体大部分神经轴突直径的1000倍。乌贼的神经轴突大约跟较细的意大利面条差不多，因而裸眼可见。Young是一名比较生物学家，了解动物进化的特殊专门化将有助于它们更加有效地在环境中生存，他同时也意识到乌贼的巨大专门化的神经轴突对它们本身来说是使其迅速逃离天敌的重要生理基础，而对于生物学家来说则是用来进行神经轴突动作电位研究的天赐之物！

Hodgkin与Huxley立即意识到乌贼巨大的神经轴突也许正是能够帮助他们实现神经学家梦想的关键，使他们可以在神经细胞内、外记录动作电位从而阐明动作电位的发生机理。因为乌贼神经轴突很大，他们可以将一个电极置于细胞质内而把另外一个放在细胞外面。他们的记录证实了Bernstein的推论：静息电位为-70毫伏，它就是由钾离子通过离子通道的移动而产生的。但是当他们像Bernstein那样电刺激轴突以期产生动作电位时，却发现动作电位的波幅为110毫伏，而非Bernstein所预期的70毫伏。动作电位将细胞膜表面电位由-70毫伏提升到＋40毫伏的波峰。这一发现与Bernstein的顶期不一致，这表明Bernstein有关动作电位的假设并不成立，即产生动作电位时并非细胞膜对所有离子的选择性通透全部丧失。相反，细胞膜在动作电位时一定是有选择地允许一部分离子而非另外一部分离子通过。

这是一个非同寻常的发现。动作电位是在不同的大脑区域中传递感觉、思维、情绪及记忆信息的关键信号，因此有关它产生机理的研究也是当时（1939年左右）脑科学研究的重点。Hodgkin与Huxley对此进行了深入的思考，但就在他们将要以实验来证实他们的想法时，第二次世界大战开始了，他们俩都被应征入伍。

直到1945年，Hodgkin与Huxley才最终回到研究动作电位的岗位上。当Huxley准备结婚时，Hodgkin暂时与伦敦大学的Bernard Katz一起工作。Hodgkin发现动作电位的升支，其上升及最大波幅取决于细胞外液中钠离子的浓度。而降支（动作电位的下降）则与钾离子的浓度有关。这一发现表明，在动作电位升支时对于钠离子具有选择性通透的离子通道可能是开放的，而在动作电位降支时则可能对其他离子通道开放。

为了更直接地证实这一想法，Hodgkin、Huxley和Katz用电压钳（一种新开发的用以测量跨膜离子电流的技术）来测量乌贼的巨大轴突。他们再一次证实了Bernstein的有关静息电位机理的发现，即由细胞膜两面钾的不平衡分布所造成。他们还进一步地证实，当细胞膜受到充

分刺激后，钠离子以每秒千分之一的速度移向细胞内，从而将内部的电压由-70毫伏提升到+40毫伏进而产生动作电位的上升段。而增强的钠内流立即引起了钾外流的增强，从而产生动作电位的降支，细胞内部电压又回到其初始状态。

细胞膜是怎样调节钠、钾离子选择性通透的变化的呢？Hodgkin与Huxley假定存在一类前所未有的离子通道，具有可开关的“门”，因而可以打开和关闭。他们推理当动作电位在轴突上传导时，钠与钾通道的大门相继迅速打开及关闭。Hodgkin与Huxley还意识到，门的迅速开关一定是受到细胞膜内外电压差的调控。因此，他们将这类钠与钾通道称为电压门控通道（voltage-gated channels）。相应地，Bernstein所发现的与静息膜电位有关的那一类钾离子通道则称之为非门控钾离子通道（non-gated potassium channels），因为它们没有所谓的门，也不受细胞内外电压差的影响。

神经元在静息状态下时，电压门控通道是关闭的。当一个刺激充分提高了细胞膜的静息电位时，比如由-70毫伏提升到-55毫伏时，钠离子的电压门控通道随即打开而钠离子涌入细胞内部，正电荷产生了短暂但急剧的增长，膜电位则由-70毫伏提升到+40毫伏。同样也是对于膜电位变化的反应，钠通道经过短暂的延迟后即关闭，而钾离子的电压门控通道则打开，带正电荷的钾离子外流增加，从而迅速地把膜电位降至其静息时的-70毫伏（图5.5）。

每一次动作电位最终都会使细胞内留有较平常更多的钠而细胞外有更多的钾。Hodgkin发现这种失衡是由一种蛋白质矫正的，它能够把细胞内部过剩的钠运送到细胞外部，而把细胞外部的钾运回细胞内。最终，钠与钾最初的浓度梯度又被重新建立起来了。

一旦有动作电位在轴突的某一部位产生，其电流将激活邻近区域，从而在相应区域也产生动作电位。如此产生的连锁反应保证了动作电位可以由其初始产生处沿着轴突向末端传递，继而与另外一个神经元或者肌肉细胞产生联系。这样，一次视觉体验、一次运动、一段思维或者一段记忆就从神经元的一端传递到另外一端。

Hodgkin与Huxley因为离子假说方面的卓越贡献而获得了1963年的生理学或医学诺贝尔奖。Hodgkin后来曾经开玩笑说这个奖其实应该颁给乌贼，因为正是它的巨大轴突使他们的发现成为可能。这两位科学家的真知灼见给整个科学界、尤其是像我这样的皈依者以更多的信心，相信我们能够对于脑的神经信号传播有更深的理解。

当分子生物学应用于脑科学后，人们发现钠、钾离子的电压门控通道实际上是一些蛋白质。这些蛋白质横跨整个细胞膜，并且包含有一个充满了液体的离子通道，可以通过离子。离子通道存在于人体的所有细胞，而不仅仅只是神经细胞，而且它们都具有与Bernstein所提出的相同的静息电位产生机理。

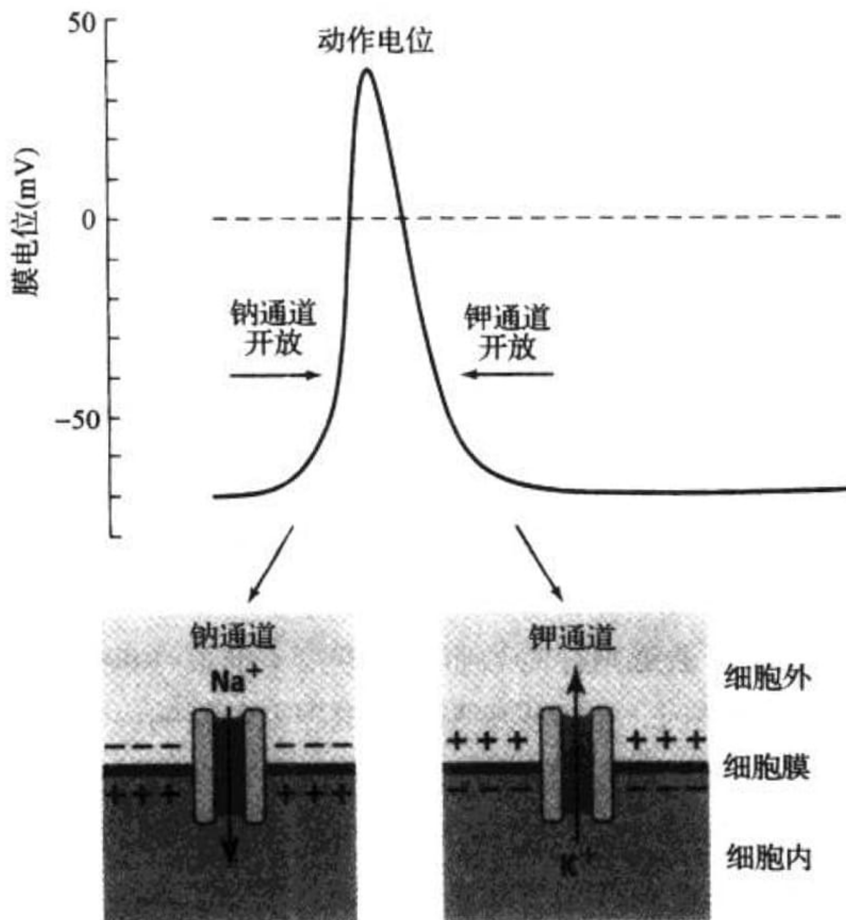


图5.5 Hodgkin-Huxley跨细胞记录的动作电位模型。带正电的钠离子内流改变了细胞内部电位而产生了动作电位的升支。与此同时，钾通道开放而钾离子外流，产生降支，细胞回到其初始电位。

神经元理论的主要工作大部分在早期就已经完成，而离子假说则加强了脑的细胞生物学与其他方面的细胞生物学的联系。这些发现最终证明人们实际上可以运用普遍适于所有细胞的物理学原理来理解神经细胞。更重要的是，离子假说建立了在分子水平上进一步探索神经信号机理的平台。离子假说所具有的普遍性及其可预见性统一了整个神经系统的分子研究，它对于神经元的细胞生物学的意义就如同DNA结构之对于整个生物学一样重要。

2003年，即离子假说推出后的第51个年头，洛克菲勒研究所的Roderick Mackinnon获得了诺贝尔化学奖，主要工作是关于构成两类离子通道（非门控的钾离子通道及电压门控的钾离子通道）的蛋白质分子的三维图像。在Mackinnon的原创性结构分析中，一些有关这两类蛋白质的重要特征与Hodgkin与Huxley当年的预见惊人地吻合。

离子通过细胞膜的运动对于神经元的功能有着重要意义，而神经元的功能又与各种心理功能紧密相关。因此不难理解，如果离子通道的基因产生突变则会导致疾病。1990年人们终于可能查明导致一些人类遗传性疾病的分子缺陷。随后不久即证实，几种离子通道的缺陷可导致肌肉与脑的神经性障碍。

这些疾病现在被称为通道疾病（channelopalhies），或离子通道功能障碍。比如，研究表明家族先天性癫痫症（familial idiopathic epilepsy），即通常发生于新生儿的遗传性癫痫，就是由于钾通道的基因突变而引起的。目前对于这类通道疾病及其治疗的研究新进展，其实都应该归功于Hodgkin与Huxley当年关于离子通道功能的大量基础科学研究工作。

第6章 神经细胞之间的对话

1955年我到Harry Grundfest实验室工作时，有关神经元之间的联系问题的争论刚刚开始。Hodgkin与Huxley划时代的工作揭开了神经元产生电信号的谜团，但是神经元之间的信号是如何产生的呢？一个神经元要与邻近的另外一个神经元“对话”，必须发出能够通过突触间隙的信号。这会是一种什么样的信号呢？

Grundfest及其他一些著名的神经生理学家一直坚持认为通过两个神经细胞之间的突触间隙的电信号，是突触前神经元的动作电位电流“流”到突触后神经元的结果。这一假想直到20世纪中叶才被证实是错误的。但自20世纪20年代开始，已经有很多证据表明神经细胞之间信号的化学本质。证据首先来自对于自主神经系统的研究。自主神经系统的神经细胞体聚集成簇，称为周围自主神经节，位于脊髓与脑干的外部，是周围神经系统的一部分。自主神经系统控制重要的非随意运动，比如呼吸、心率、血压及消化。

新的证据支持突触信号传播的化学理论，并由此引起了一场争论，当时被不乏幽默地称为“汤与电火花”（soup versus spark）的争论。“电火花”论者，比如Grundfest，相信突触间交流是电性质的，而“汤”论者则认为化学本质主导了突触间的信息交流。

突触信号传播的化学理论始于Henry Dale与Otto Loewi的研究工作。20世纪20年代及30年代早期，他们研究了自主神经系统传向心脏与特定腺体的信号。他们各自独立地发现，自主神经系统神经元的动作电位到达轴突末端时，有一种化学物质释放到突触间隙。现称那种化学物质为神经递质，由突触间隙向靶神经元移动，最后被靶神经元表面膜上特殊受体识别并捕获。

Loewi是一位出生于德国的生理学家，当时生活在奥地利。他主要研究控制心率的两种神经：迷走神经（vagus nerve）减低心率；而交感神经（accelerans nerve）则提高心率。在实验中，他刺激青蛙的迷走神经，使其产生动作电位而导致青蛙的心率下降。随后他立即收集青蛙心脏周围在刺激迷走神经后所产生的液体，并将其注射到另外一只青蛙的心脏。令人惊讶的是，第一只青蛙的心率也降低了！而此时并非是由动作电位引发了第二只青蛙的心率降低；相反是第一只青蛙的迷走神经所释放的那些物质传递了心率减低的信号。

Loewi与英国药理学家Dale接着表明由迷走神经释放的物质实际上是一种简单的化学物质乙酰胆碱（acetylcholine）。乙酰胆碱这种神经递质与一种特殊的受体结合而使心率降低。心交感神经所释放的提高心率的物质则与另外一种化学物质肾上腺素（adrenaline）有关。因为他们有关化学递质主导自主神经系统神经元间突触信号的传递这一重大发现，Loewi与Dale同获1936年诺贝尔生理学或医学奖。

两年后，Loewi亲身体会了奥地利纳粹对于科学的蔑视。因为是一名犹太人，他在希特勒进驻奥地利一天后就被捕入狱。作为一名曾在

Graz大学任药理学教授长达29年的科学家，Loewi两个月后被释放，但条件是他必须把他在瑞典银行的诺贝尔奖金转到一个由纳粹所控制的奥地利银行，同时他必须尽快离开奥地利。于是他迁往纽约大学医学院。正是如此，我才能于一年后荣幸地听到他有关发现心脏化学信号的学术报告。

Loewi与Dale在自主神经系统方面的开创性工作令许多热衷于药理学的神经科学家相信，也许中枢神经系统的细胞也是通过神经递质来进行突触间联系的。然而，以John Eccles和Harry Grundfest为代表的一些电生理学家对这一观点始终持怀疑态度。他们认同自主神经系统中神经传导的重要性，但是他们却坚信位于大脑与脊髓神经信号的迅速传递不大可能是化学性的。因而他们一直拥护中枢神经系统的电传递理论。Eccles推论认为，由突触前神经元的动作电位所产生的电流通过突触间隙而进入突触后细胞，然后被放大，最终产生新的动作电位。

随着电信号记录方法的进一步发展，人们发现运动神经元与骨骼肌细胞之间的突触有微小的电信号。这证实了突触前神经元的动作电位并不是直接引发肌细胞产生动作电位。相反，突触前动作电位在肌细胞上激发了一个小得多的特殊信号——称为突触电位。突触电位与动作电位主要有两点不同：突触电位比动作电位慢得多；它们的波幅可变。因此如果通过Adrian所使用的扬声器，一个突触电位会发出轻柔、缓慢、拉长的嘶嘶声，而并非像动作电位那样尖锐的啪啪声；同时突触电位声音的响度可以有变化。突触电位的发现证实神经系统应用两种不同种类的电信号。动作电位属于长途信号，主要是将信号由神经细胞的一个区域传递到另外一个；突触电位则属于局部信号，主要在突触间传递信号。

Eccles很快发现突触电位对于Sherrington的“神经系统的整合行为”有重要意义。神经通路上的细胞无时无刻不在接收众多的突触信号，其中既有抑制性的也有兴奋性的，但结果只有两种情况：产生动作电位或是不产生动作电位。实际上，一个神经细胞最为基本的任务即是整合：整合它所接收到的来自突触前神经元的兴奋性或抑制性突触电位，仅仅当兴奋性信号的总和超出抑制性信号的总和至少达到一个最小阈值时才产生动作电位。Eccles意识到正是神经细胞这种整合所有兴奋性与抑制性突触电位的能力才最终保证了Sherrington所描述的行为动作的单一性。

20世纪40年代中期，争论的双方都认为突触电位产生于所有的突触后细胞，并且它是突触前神经元动作电位与突触后细胞动作电位的重要联系。于是争论更加尖锐地集中于一点：中枢神经系统的突触电位是化学启动还是电启动的？

Dale与他的同事William Feldberg（另外一名德国移民的科学家）共同实现了关键性的突破。他们发现自主神经系统降低心率的乙酰胆碱也可以由脊髓的运动神经元释放而激动骨骼肌细胞。这一发现也同时引起Benard Katz的兴趣，他当时正在研究乙酰胆碱是否导致骨骼肌细胞产生动作电位。

作为一名获奖的莱比锡大学的医学生，Katz因为自己是犹太人而于1935年逃出由希特勒统治的德国。他进入英国伦敦大学学院（UCL）A.V.Hill的实验室。由于匆忙，Katz于2月在连护照都没有的情况下到达了英国的港口Harwich，这一段被他后来回忆为“一次恐怖的经历”。三个月后，他作为前排听众参加剑桥的一次“汤与电火花”讨论会。后来他回忆道：“让我特别惊讶的是，我见证了J.C.Eccles与H.H.Dale之间一场几乎是针锋相对的争论，而主席Adrian则极不情愿地充当了令人尴尬的裁判。”Eccles作为电火花一方的领头人，在一篇文章中激烈地批评Dale（汤一方的领头人）及其同事的中心论点：乙酰胆碱是负责神经系统突触间信号传递的神经递质。“我当时还不完全懂得他们争论时所用到的术语，因此不能够跟上他们的思路。”Katz回忆道，“神经递质这个词在我听来好像是与无线电有关，而这又不合情理，因此我当时真的是被搞糊涂了。”

实际上对于化学传递理论来说，当时没人知道突触前终端电信号是如何释放神经递质的，更没人知道化学信号又是怎样在突触后神经元被转换成电信号的。在接下来的20年中，Katz也加入了探讨这两个问题的研究队伍并将Dale与Loewi的工作由自主神经系统扩展到中枢神经系统。

然而，与Hodgkin及Huxley一样，战争的爆发影响了Katz的工作。1939年8月，即第二次世界大战爆发前的一个月，Katz预感到自己旅居英国的德籍身份可能会有麻烦，于是接受Eccles的邀请而迁往澳大利亚的悉尼。

与此同时，另外一位试图从欧洲摆脱纳粹阴影的科学家Stephen Kuffler也来到了悉尼并加入了Eccles的实验室（图6.1）。Kuffler是一位对我深具影响力的科学家。他出生于匈牙利，在维也纳接受教育，后来由一位物理学家转变为一位生理学家。Kuffler之所以于1938年被迫离开维也纳，是因为他祖父是犹太人而他自己又是一名社会主义者。Kuffler曾经是奥地利青年网球冠军，因此他后来开玩笑说他受到邀请的真正原因是因为Eccles需要一位网球高手作搭档。尽管在当时Eccles与Katz都已经是资历颇深的科学家，他们还是为Kuffler精湛的外科技术而震惊。Kuffler能够解剖分离出单个的肌纤维，进而研究由运动神经元的轴突到达肌纤维的突触输入。



图6.1 在二次世界大战期间一同在澳大利亚工作的三位突触传递研究的先驱者，其后则各自分别做出了重要的贡献。Stephen Kuffler（左，1918-1980）描述了螯虾的树突特性，John Eccles（中，1903-1997）发现脊髓中的突触抑制，Bernard Katz（右，1911-2002）则揭开了突触兴奋与化学传递的机制（Courtesy of Damien Kuffler）。

在战争期间，Katz、Kuffler与Eccles共同探讨神经细胞与肌细胞之间究竟是化学还是电传递。试图将慢过程化学传递的有关证据与神经一肌之间信号的快速性协调起来。他推理突触电位具有两个成分：一个是由电信号介导的初始快速成分；另外一个则是由诸如乙酰肭碱之类的神经递质所介导的延缓残余成分。Katz与Kuffler在发现乙酰胆碱甚至与肌细胞突触电位初始成分有关后即转变为新的“汤”理论的拥护者。1944年，第二次世界大战渐近尾声，Katz返回英国，Kuffler则移民到美国。

1945年Eccles接受了首席教授的头衔时迁往新西兰达尼丁（Dunedin）大学创建一个新的实验室。

当实验证据越来越怀疑突触传递的电理论时，Eccles这个高大强壮、热情洋溢的人逐渐消沉沮丧起来。20世纪60年代晚期，Eccles与我已经成为朋友，他回忆起在这段消沉时期他所经历的一次巨大的心理转折，为此他将永远心存感激。这次转折发生在Eccles每日下班后的常规休息场所——大学职员俱乐部。1946年的一天，他遇到了Karl Popper，即维也纳的科学哲学家。Popper由于预见到希特勒可能会侵占奥地利而于1937年移民到新西兰。在他们的谈话中，Eccles向Popper讲述了化学-电传导的争论，并且告诉他，自己似乎是这场长期的争论中的输方。

Popper对此很感兴趣。他劝说Eccles没有必要感到绝望；相反，他应该感到高兴才是。并没有任何人向Eccles的实验结果提出挑战，真正的挑战是指向他的理论，即他对于实验结果的解释。Eccles所做的科研是出色的。只是在事实愈来愈清楚时，其有争议性的解释才会成为注意的焦点，最后相互对立的假说才会相互冲突。而只有在这个时候，尖锐对立的观点之一才有可能被证实为错误的。在Popper看来，谁在这个冲突中处于错误解释的一方并不重要。科学方法的最强大之处就在于它具有可以推翻一种假说的能力。科学之所以能够前进就在于其永无休止、在不断推翻假想与纠正错误的循环中精益求精。一位科学家提出有关自然的一个观点，然后另外一位科学家则进行研究而找出证据证实或者推翻这个观点。

在Popper看来，Eccles除了应该感到高兴而别无选择。他劝说Eccles回到实验室并且修正其观点，改进实验，以期最终甚至可以自己来推翻有关电传导的观点。Eccles后来提到这件事：

Popper教给我科研的精华：怎样推测并创造假说，然后又如何以最严肃的态度利用所有现有知识对这些假说提出挑战，并且累积最为相关的实验观察。事实上我甚至学会了可以在自己珍视的假想被驳倒时感到喜悦，因为这其实也是一种科学的成就，从被纠正的错误中可以学习到很多。

因为Popper，我摆脱了僵硬传统所带来的那种对于科学的顶礼膜拜而最终实现了一次伟大的思想解放……当一个人从这些教条中被解放出来时，科研即成为一种开扩视野、令人兴奋的探险；这种态度即是我当时科研生活的真实写照。

不久，Eccles的观点即被证实为错误的。当Katz回到伦敦大学学院后，他发现了有关乙酰胆碱由运动神经元释放的直接证据，并因此可适合于突触电位的所有阶段。乙酰胆碱快速地弥散到突触间隙中，然后位于肌细胞上的受体迅速结合。后来，人们发现乙酰胆碱受体原来是一个有两个主要成分的蛋白质：一个乙酰胆碱结合成分和一条离子通道。当乙酰肌碱被识别并与受体结合时，离子通道随即开放。

Katz继续证实这条新发现的化学递质门控的离子通道与电压门控的

钠与钾通道有两点区别：它们只对于特殊的化学递质反应，既允许钠也允许钾通过。钾与钠离子通道的同时开放将肌细胞膜的静息电位由-70毫伏提高到接近0毫伏。就如Dale曾经预言的那样，尽管突触电位由化学物质引发，但也非常迅速。当突触电位足够大时，便产生动作电位从使肌细胞收缩（图6.2）。

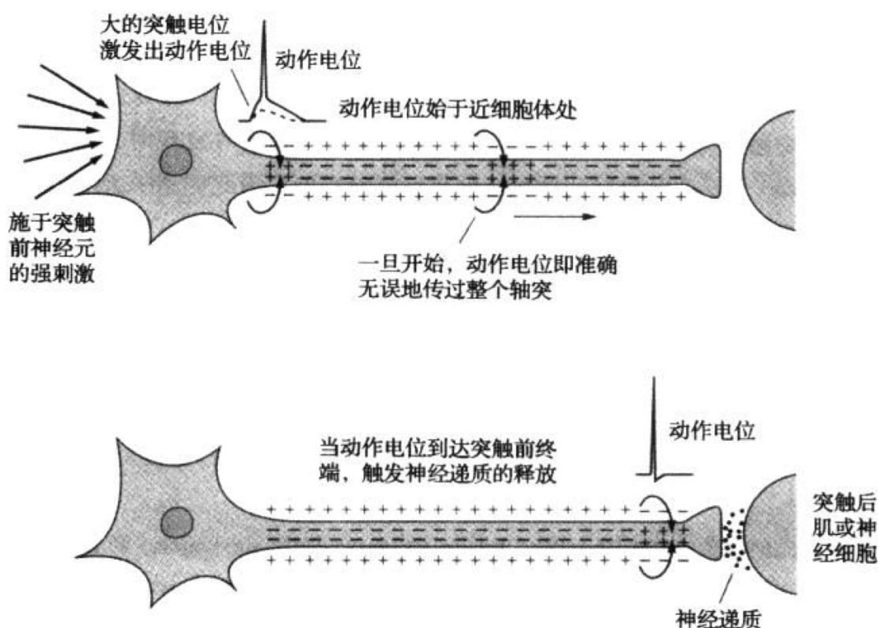


图6.2 传递中的动作电位

Hodgkin、Huxley以及Katz的工作充分证实两种根本不同的离子通道的存在。电压门控的离子通道引发动作电位在神经元内部传递信息，而化学递质门控的离子通道则通过在突触后细胞上产生突触电位实现神经元之间（或者是神经元与肌细胞之间）的信息传递。因此Katz发现，递质门控的离子通道通过产生突触电位而将来自运动神经元的化学信号转换为肌细胞上的电信号。

与电压门控的离子通道一样，递质门控离子通道也有相关的障碍。比如，重症肌无力，是主要发生于男性的一种严重的体免疫性疾病，可以产生肌细胞乙酰胆碱受体的抗体从而使肌肉运动衰弱。肌无力可以严重到病人甚至不能够睁开眼睛的程度。

脑与脊髓的突触传递比运动神经元与肌细胞之间的传递要复杂得多。Eccles花费了将近十年时间（从1925到1935年）与Sherrington共同研究脊髓。后来他又于1945年重新开始这些研究。直到1951年，Eccles才得到了运动神经元的细胞间记录。Eccles证实了Sherrington有关发现，即运动神经元同时接受由不同神经递质作用于不同受体而产生的兴奋性与抑制性信号。运动神经元中突触前神经元释放兴奋性神经递质将膜静息电位由-70毫伏提高到-55毫伏，即引发动作电位的阈值；而抑制性神经递质则将膜静息电位由-70毫伏减低到-75毫伏，因而使动作电位

更难激发。

现在人们知道脑内最主要的兴奋性神经递质是谷氨酸（amino acid glutamate），而最主要的抑制性神经递质则为γ-氨基丁酸（GABA，gamma-aminobutyric aicad）。许多镇静药物，如安定、巴比妥、酒精以及广义上的麻醉药物等，都能够与GABA受体结合，通过提高其受体的抑制功能而产生镇静效果。

Eccles因此证实了Katz的发现，即兴奋性突触传导是由化学物质介导的，他同时也发现抑制性突触传导也是由化学物质介导的。后来谈到这些发现时，Eccles这样写道：“我受到Karl Popper的鼓励而使自己的尽可能地精确，因此更易于运用实验进行验证或者反证。我发现我实际上从这种反证中获益良多。”Eccles抛弃了他曾经一度拥护的电理论而转变为一名化学理论的支持者。

正是在这个时候，也就是1954年10月，Paul Fatt（一位Katz的杰出合作者）写了一篇有关突触传递的综述。Fatt非常有远见地指出，就此总结所有突触传递都是化学性的并不成熟。他认为，“尽管目前所有的证据都表明了在这些连接处发生了化学传递……对于生理学家来说最为熟悉的一种，但有可能在其他的连接处仍然存在着传递。”

三年后，Fatt的预言得到了证实。Edwin Furshpan与David Potter，即Katz实验室的两名博士后，在螯虾（crayfish）神经系统的两个细胞之间发现了电传递。因此，很多情况下，科学争论发展到最后却发现原来双方都有可取之处。人们现在知道，包括争论当时所探讨的那些大多数突触，实际上都是化学本质的。但是一些神经元却与其他细胞形成电突触。这些突触中的两个细胞之间有小桥结构，允许电流通过一个细胞传递到另外一个，就如同Golgi曾经预言过的一样。

突触传递以两种形式存在的事实在我的脑中引发了许多问题，让我久久不能平静。为什么脑中化学性突触占决定性地位？化学传递与电传递在调控行为中有什么不同的作用？

在这一不同寻常研究的最后阶段，Katz将他的注意力由靶细胞的突触电位转向了信号细胞的神经递质释放。他想要知道突触前终端的电事件，即动作电位是如何引发化学递质的释放的。在这一研究领域，他主要做出了两个重大发现。首先，当动作电位沿着轴突传到突触前终端时，电压门控的离子通道开放，钙离子流入。突触前终端钙离子的流入进而导致了神经递质的释放。因此，对于发出信号的细胞来说，由动作电位打开的电压门控钙离子通道开躬了将电信号转换为化学信号的程序。同样，对于接收信号的细胞来说，递质门控的离子通道则将化学信号再转换为电信号。

其次，Katz发现轴突末端释放乙酰胆碱之类神经递质时，并不是以单个分子的形式而是以小的互相独立的小食囊（每个包含大约5000个分子）的形式。Katz将这些小囊泡称为量子（quanta），并且推理它们每个都是由膜包裹的小囊，后来他称为突触囊泡（synaptic vesicle）。1955年，Sanford Palay与George Palade由电镜下获得的图像证实了

Katz的预言，表明了突触前终端充满了后来证明包含有神经递质的囊泡（图6.3）。

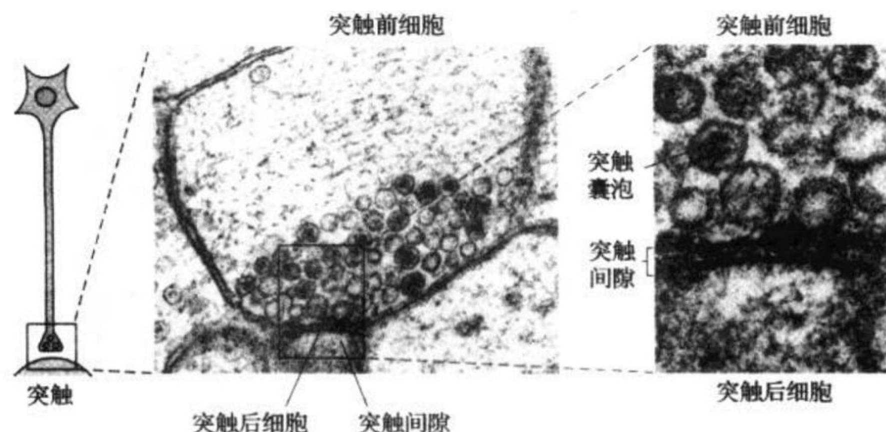


图6.3 信号是如何由一个细胞传递到另外一个细胞的。历史上有关突触的第一张图片表明，突触前终螭有突触小体，其中包含着5000左右的突触递质分子。这些小体聚集在靠近突触前终端表面膜的附近，随时准备着释放到两个神经细胞的间隙之间中，即突触间陳。在穿过突触间隙后，神经递质则与突触后细胞的树突表面受体结合。（引自《细胞》（Cell，vol.10，1993，page2，Jessell and Kandel. Used with permission from Elsevier.Center image courtesy of C. Bailey and M. Chen.）

为了进一步证实这个想法，Katz做出了非常英明的决策。他将自己的研究由青蛙的神经——肌突触转向乌贼的巨大轴突。因为这一系统的优势，Katz能够最终搞清楚涌入突触前终端的钙离子到底做了些什么：它们使突触囊泡与突触前终端的膜融合，然后相应部位的细胞质膜裂开一个小孔，囊泡随即由此将其内部的神经递质排放到突触间隙中（图6.4）。

当人们意识到大脑包括感知、思考、学习以及储存信息等功能，同时与电信号和化学信号有关以后，脑科学的吸引力也不再局限于解剖学家与电生理学家，而同时扩展到生物化学学家。更重要的是，因为生化是生物学的一种通用语言，突触传递的研究成果也激发了整个生物科学团体的兴趣，就更不要说一些像我这样的专注于脑与行为研究的学生了。

全世界的脑科学是如此幸运，因为研究突触的著名学者们虽被奥地利与德国驱逐，但是英国、澳大利亚、新西兰以及美国同时向他们打开了大门，包括Loewi、Feldberg、Kuffler以及Katz。我不禁想起一个关于弗洛伊德的故事，当他到达英国参观了位于伦敦近郊的漂亮居所，面对被迫逃亡后而重获的宁静与文明，他深深地感动了，用他特有的维也纳式的讽刺低声说道：“向希特勒致敬！”

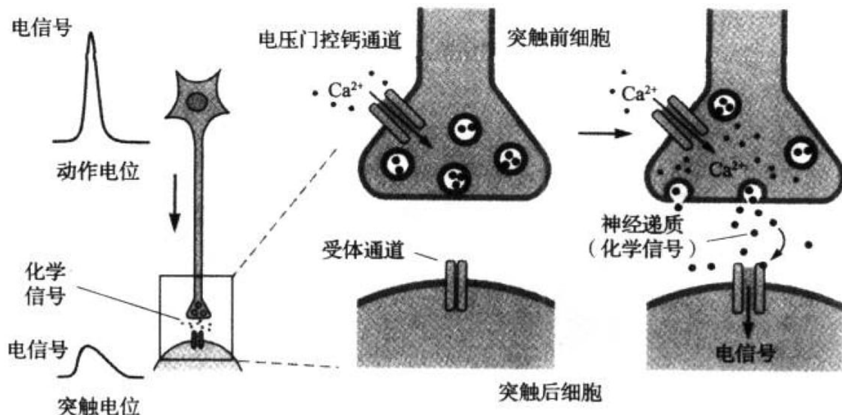


图6.4电与化学信号之间的循环。Bernard Katz发现，当一个动作电位进入到突触前终端时，会使钙通道开放，钙离子则内流进入细胞。这进而使神经递质释放到突触间隙中。神经递质与突触后细胞表面的受体结合，化学信号则又转换为电信号。

第7章 简单与复杂的神经系统

1955年，我到哥伦比亚大学后不久，Grundfest建议我随Dominick Purpura一起工作。他是一位年轻的医生，在Grundfest的鼓励下由神经外科转向脑科学的基础研究（图7.1）。当时，他刚刚决定将他的研究集中于大脑皮层，即脑部最为发达的区域。Dom对于改变心智的药物很有兴趣，而我帮助他做的第一个实验即是有关迷幻剂（lysergic acid diethylamide，LSD）产生幻视的问题。

迷幻剂于1940年左右被发现。到20世纪50年代中期，它已经被大量使用。Aldous Huxley曾经在他的书《知觉之门》（The Doors of Perception）中提到过这种药物改变心智的作用。他描述了他自己所亲身体验的视觉增强的效果，这种药物能够产生明亮逼真而又清晰无比的彩色图像。迷幻剂以及其他类似药物能够改变感知、思维与心情。这些现象除了在睡梦与升华的宗教体验中，人们通常都不能够体验到。这种特性使这类药物与其他种类药物显著不同。服用迷幻剂的人通常会感觉到他们的感知能力得到了扩展，并且进一步被分成了两个部分：一部分是有组织的，体验那种增强了的感知效果；另外一部分是被动的，就好像一个旁观者一样观察着所发生的一切。注意转向了内部，通常情况下自我与非我的清晰分界不再存在，这使服用迷幻剂者产生一种神秘的感觉，好像自己是宇宙中的一部分。大多数服用者的认知扭曲通常表现为幻视；而另外一些服用者则产生一种类似精神分裂样的反应。因为迷幻剂具有这些突出的特点，Dom想要知道它究竟是如何起作用的。

早在一年前，洛克菲勒研究所的两位药理学家D.W.Woolley与E.N.Shaw就已经发现迷幻剂与血清素的受体结合。5-羟色胺[24]是一种脑内的神经递质。在实验中他们使用了当时很受实验药理学家欢迎的鼠子宫平滑肌，这种组织遇到5-羟色胺会立即收缩。迷幻剂可以通过将5-羟色胺从其受体上置换下来时对抗5-羟色胺的这种肌收缩效应。他们进一步推理，迷幻剂之所以会产生精神分裂样反应是因为其阻断5-羟色胺在脑中发挥正常作用结果。如果真是这样的活，5-羟色胺很有可能即是保持我们头脑清醒的必要物质，维护我们正常的心理功能。



图7.1 Dominick Purpura（生于1927年）神经外科学出身，后转向专职研究并成为一位大脑皮层生理学研究的主要贡献者。我从1955年到1956年曾与他一起在Grundfest的实验室工作。他后来成为斯坦福大学与爱因斯坦医学院（Albert Einstein School of Medicine）院长。（Eric个人收藏）

尽管Dom可以用平滑肌验证有关脑内化学物质的想法，为了更加直接地观察正常与异常精神状态下的大脑功能，他还想直接地测试精神性药物在大脑中的作用。他特别想知道迷幻剂是否是通过影响视皮质的突触活性而致使视觉扭曲进而产生各种夸张的视幻觉的。Dom让我与他一

起研究猫的一条终止于视皮层的神经通路中5-羚色胺的活动。

我们将动物麻醉，开颅后暴露出大脑，将电极放置于视皮层表面。结果发现视皮质中的5-羟色胺与迷幻剂并非像在子宫平滑肌中那样互相对抗。它们二者不但都可以抑制突触信号发放，而且能增强彼此的抑制性活动。因此我们的结果以及其他实验室的后续研究推翻了Woolley与Shaw的观点，即迷幻剂致幻视是由于其阻断了视觉系统内5-羟色胺的活性（现在人们知道5-羟色胺作用于脑内多达18种不同受体，而其致幻作用是由5-羟色胺作用于位于额叶的一种相关受体所致）。

这个结果相当不错。在进行这些研究的过程中，我向Dom学会了怎样做有关猫的实验以及如何进行电极记录和操作刺激发生装置。令我感到惊讶的是，我发现我对初次所经历的实验室工作十分投入，一点儿也不像我在大学与医学院所接受的那些枯燥的科学理论知识那样让我反感。在实验室，科学的意义在于提出有趣的自然问题，人们研究这些问题的重要性及其提出的适宜性，进而设计一系列的实验来探讨特定问题的可能性答案。

Grundfest与Purpura所提出的问题并不直接与本我、超我和自我相关，但这一切使我明白神经科学是怎样应用于检查主要心理疾病的问题，比如知觉扭曲与精神分裂的幻觉。

更重要的是，我发现与Grundfest及Purpura的讨论真是太引人入胜了。他们总是对问题一针见血，而有时候则闲谈其他科学家的工作、事业、甚至于性生活。Dom十分聪明，技术上很过硬，同时又非常风趣。我后来称他为神经生物学界的伍迪•艾伦[25]。我逐渐明白，科学之所以这样独特，尤其是在美国的实验室，并非因为实验本身，而是因为科学的这种社会环境，这种学生与老师之间的平等以及公开的、坦率而直接的观点与批评交流。Grundfest与Purpura互相崇拜并且一起进行实验设计，但是Grundfest有时却又像从另外一个实验室来的竞争对手一样评论Dom的数据。他从来都是严格要求自己及Dom的实验。

从Grundfest与Purpura，以及后来的Stanley Crain（Grundfest的一位年轻同事）那里，我不但学习到脑生物学研究最新的重要观点，而且掌握了方法学与研究策略。从很大程度上来讲，就如我早年在维也纳的痛苦经历对我后来的影响一样，25岁的我所经历的这些积极的研究经验及观点对我后来的思想以及毕生的工作都有重要的影响。

有关5-羟色胺与迷幻剂的发现，鼓励着Dom继续只有当时的顶尖科技才能够实现的哺乳动物大脑皮质研究。我们用闪光来刺激视皮层。这些刺激激活了终止于视皮层神经元树突的神经通道。当时的科学界对于树突所知甚少，尤其不知道树突是否也可以像轴突一样产生动作电位。基于实验研究，Purpura与Grundfest提出树突具有有限的电生理性质：它们能够产生突触电位，但却无法产生动作电位。

在验证这一想法的过程中，Grundfest与Purpura都还不十分肯定，因为他们不确定所用实验方法是否能够实现研究树突的任务。为了观察由迷幻剂产生的突触传递变化，理想情况下Grundfest与Purpura需要每

次一个树突地记录到视觉皮层神经元树突的细胞间活动。这就需要使用微小的玻璃电极，就如同在进行单个肌纤维测以记录单个运动神经元时一样。经过进一步的讨论，他们认为细胞间记录不是很现实，因为视觉皮层的细胞相对来说要比Katz及Eccles的研究对象小得多。精细的树突，通常只有细胞体大小的1/20，是一种几乎不可能被记录的靶结构。

正是在这些讨论当中我又一次遇上了Stephen Kuffler。一天晚上Grundfest扔给我一期《普通生理学杂志》。那上面有Kuffler的3篇文章，是关于螯虾的单个神经细胞及树突的工作。我发现当代神经生理学家以螯虾为研究对象的想法很了不起：弗洛伊德发表于1882年的第一篇科学论文即是有关螯虾的神经细胞的！也就是在这个研究过程中，弗洛伊德几乎做出了独立于Cajal的发现，即神经细胞体及其众多突触实际上都属于一个单元，是脑的信号单元。

我认真地阅读了Kuffler的文章。尽管当时还不能够完全搞明白，我却产生了一个异常鲜明的想法：Kuffler正在做着Grundfest与Puipura渴望去做但却并未在哺乳动物上成功的事情。他研究一个单独的、孤立的神经细胞的树突。在没有其他神经细胞的情况下，Kuffler实际上可以观察到单独的树突分支并记录其电变化。

Kuffler的文章深刻地表明，因为脊椎动物是由多个单独系统构成，选择一个解剖学上的单个系统是实验成功的关键。这些文章也提醒我，选择一个合适的实验系统是一个生物学家需要做出的最为重要的决定。Hodgkin与Huxley有关乌贼巨大轴突的工作以及Katz对于乌贼巨大突触的研究给我以同样的启示。

这些见解对我影响颇深。我自己也急切地想要亲自测试新的实验策略。其实当时我并没有什么特别的想法，但我已经开始像一位生物学家那样去思考。我知道所有的动物都具有由其神经系统所支持的一定心理体验，我同时还知道我将要在细胞水平上研究神经系统的功能。当时我所知道的全部即是某一天我将会用无脊椎动物来验证一个想法。

1956年从民学院毕业后，我用了一年的时间在纽约的Montefiore医院实习。1957年春天，在实习的培训阶段，我回到Grundfest的实验室，与Stanley Crain一起工作了六个月。我之所以选择Crain，是因为他是一位细胞生物学家，并且总是寻找适宜的实验系统解决重要的实验问题。他首创了研究脑分离出来的单个神经细胞在经过组织培养后的特性。再也没有比这样的系统更简单的了。

在得知了我对于无脊椎动物（尤其是螯虾）不断增长的兴趣后，Grundfest建议我在Crain的帮助下建立起一个电生理记录系统。我可以用这个系统来重复Hodgkin与Huxley的实验，记录螯虾的大轴突，它具有控制尾巴而逃离天敌的功能。这种螯虾的大轴突虽然相对于乌贼的要小一些，但仍然算是比较大的。

Crain教给我如何制作玻璃电极并插入单个的轴突，以及如何获取并解释所得到的电记录。也正是在这些实验的过程中，虽然仅仅是一些一般性的实验室工作，我第一次感到了自己进行研究的乐趣。就像30年前

Adrain曾经做过的一样，我将放大器的输出与扩音器相连。每当我刺穿一个细胞时，我也会听到运动电位的噼啪声。我很讨厌枪声，但却发现运动电位的啪啪声让人无比陶醉！成功地刺穿轴突，因而可以实际上听到它在螯虾脑中的信息传递，这在我看来真是太美妙了。我正在变成一位心理分析学家：我正在倾听我的螯虾埋藏很深的思想！

通过测量静息膜电位及动作电位，我在螯虾的简单神经系统中获得了十分直观的结果，不但证实了动作电位的全或无特性，而且表明动作电位并非只是取消了静息电位，而同时还产生了超射（overshoot）。这些观察对我有着深刻的影响，使我充分地意识到选择正确实验动物的重要性。我的结果当然并非是原创性的，但对我来说它们仍然不同凡响！

因为我在实验室的两段经历，Grundfest帮助我得到美国国家心理健康研究所（NIMH，Nationa Insitute of Mental Health）的一个研究岗位，该研究所是美国国家健康研究院（NIH）的组成部分，这也是为防止我被迫入伍的一个选择。因为在朝鲜战争后的几年中，医生大都被调去为军队及其家属提供医疗服务。在Grundfest的推荐下，国家心理健康研究所神经生理实验室主任Wade　Marshall接受了我，而且定好我将于1957年7月赴任。

Wade　Marshall很可能是美国20世纪30年代晚期最有成就的年轻一代脑科学家（图7.2）。在一系列现在被视为经典实验的研究中，他提出了以下问题：手、脸、胸、背等的触觉感受是怎样在猫与猴的大脑中表征的？Marshall与他的同事发现触觉的内部表征是按空间关系排列的：相邻的体表区也以相似的形式在大脑中得以体现。

当Marshall开始进行研究的时候，人们已经对大脑皮质的解剖结构有了比较清楚的了解。大脑皮层是一个错综复杂的结构，覆盖若两边对称的前脑。大脑皮层可以分为4个部分：额叶、顶叶、颞叶、枕叶（图7.3）。如果将其展开，人类脑皮质就似一块餐巾布那样大小，只是稍厚一些。它包含上千亿个神经元，每个神经元又都有成千的突触，因此人脑总共约有近1015个突触结构。



图7.2 Wade Marshall（1907-1972）是第一位发现皮层视觉与触觉感觉表征图谱的科学家。他1947年到国家健康研究院，于1950年任国家心理健康研究所神经生理学实验室主任。从1957年到1960年我曾与他一起工作。（Louise Marshall提供）

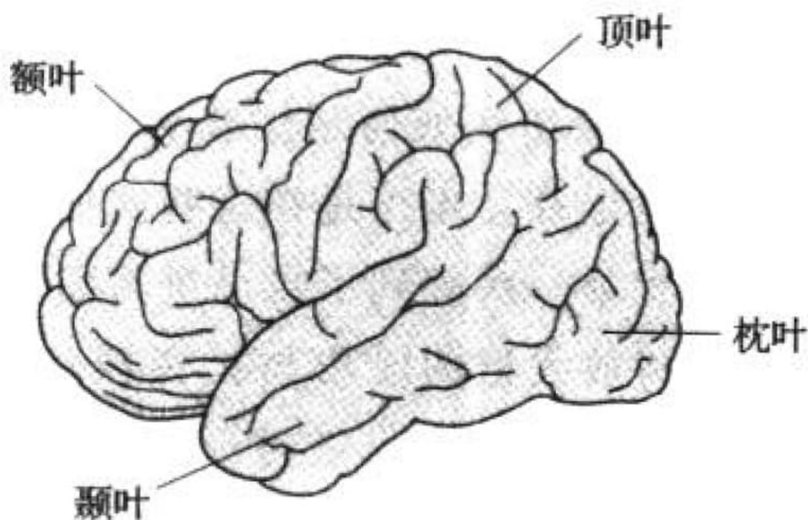
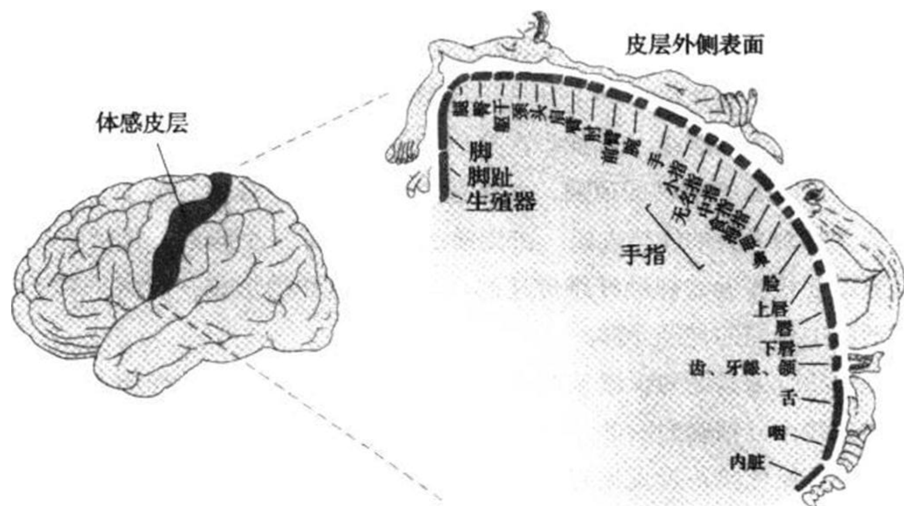


图7.3 大脑皮层的四个分叶。额叶主管社会判断与计划、行为执行、语言加工的部分方面、行为控制以及短时记忆中被称为工作记忆的一种。顶叶接受触、压、与空间等感觉信患并进行整合，产生完整一致的感觉。枕叶则参与视觉。颞叶与听觉加工、语言与记忆的部分方面有关。

在1936年，Marshall还是芝加哥大学的研究生时就开始进行触觉研究。在移动猫腿上的毛或者触摸它的皮肤时，他发现体感皮层的一组特殊的神经元（位于顶叶主要负责触觉的区域）产生了电反应。这些实验仅仅说明触觉在大脑的表征，而Marshall很快就意识到他可以进一步进行他的研究。他想知道究竟邻近区域的皮肤是以同样相邻近的方式，还是以一个杂乱的方式在大脑中实现表征的。

为了解决这个问题，Marshall成为Philip Bard的一名博士后。Bard是美国生物学上的一位重量级人物，他当时是约翰•霍普金斯医学院（Johns Hopkins Medical School）生理系主任。Marshall加入了Bard研究猴子的小组，他们发现整个体表在体感皮层区的表征是一幅点对点的神经图谱。相互邻近的身体部分（比如手指）在体感皮层的表征也是相邻近的。几年后，一位颇有天赋的加拿大神经外科医生Wilder Penfield，将研究对象由猴子转向人，发现体表对于触觉最为敏感的区域在体感皮层的表征也是最大的（图7.4）。



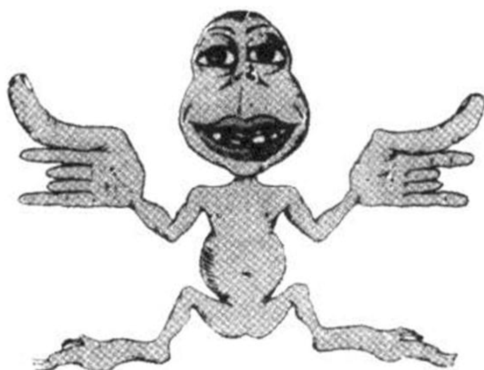


图7.4 大脑皮层的躯体感觉图谱。体感皮层位于顶叶，接受触觉输入。身体的各部分都是独自进行表征的。手指、嘴以及其他特殊感觉区占据了图谱的大部分。

Wilder Penfield将这种典型的图谱称为感觉侏儒（a sensory homunculus）。根据这一典型图谱可以画出（下图所示）一个合成的感觉侏儒。他是一个有巨大的手、手指和嘴的人。（来自《心理机制》，1977。）

再后来，Marshall发现眼睛视网膜的光感受器在枕叶初级视皮层的排列也是有序的。最后，Marshall证实颞叶存在对声音的感觉图谱，不同的音调表征都是有序地排列着。

这些研究更新了我们关于感觉信息是如何在大脑进行表征的理解。Marshall表明，尽管不同的感觉系统传递不同种类的信息，而后终止于大脑皮层的不同区域，它们却以相同的逻辑排列着：所有的感觉信息以与身体各器官感觉受体类似的图谱的形式在脑中排列着，比如眼睛的视

网膜、耳蜗的基底膜以及体表的皮肤等。

体感皮层的触觉表征以一种十分易于理解的感觉图谱的形式排列着。触觉开始于皮肤的感受器将刺激的能量（比如一次挤压所传递的能量）转换为感觉神经元的电信号。这些信号沿着脑中精确的通路，在经过一些突触、中转站、脑干与丘脑中的不同结构后，最后达到大脑的体感皮层。在传递过程中的每一个阶段，代表皮肤相邻点的信号都是通过互相邻近的神经纤维传递的。就是以这样的形式，对两个邻近手指的刺激才会激活脑中相邻的神经元群。

有关脑中感觉图谱的知识以及对其实际排列情况的理解在治疗病人时是非常有帮助的。因为这些十分精确的图谱，临床神经科学一直以来都是一门很精确的诊断科学，尽管最近它也开始依赖新近发展起来的脑成像技术，但是一些非常简单而原始的工具仍然是十分有效的，比如用一块棉花来测试触觉、用一个安全大头针测试痛觉、用音叉来测试振动感觉、用诊槌测试反射行为等。感觉与运动系统的障碍通常可以十分准确地被定位，这正是由于身体部位与脑区之间的这种一一对应关系。

这种关系的一个典型的例子即是杰克逊感觉行进（Jacksonian sensory march），它是一种由英国神经学家John Hughlings Jackson于1878所描述的一种特殊类型的癫痫发作。当这种癫痫发作时，麻木及烧灼或刺痛感首先由身体一处开始然后遍及全身。比如，麻木可能首先由指尖开始，过几分钟后则延伸到手部，然后是胳膊、再绕过肩膀到达后背，最后延及同侧腿。这种感觉异常出现的序列就可以用脑中体感区的感觉图谱来解释：由脑内的阵发性异常电活动而引发的癫痫发作，由侧面体感区表征手的区域开始，然后延及皮质中线表征腿的区域。

Marshall令人惊叹的成就背后却是很大的代价。这些实验都需要付出很多的体力，经常一个实验就会超过24小时。由于经常性的睡眠剥夺，他十分疲累。除此之外他还要处理与Bard之间的紧张关系。1942年，Marshall在对Bard进行了身体攻击后，自己却处于一种精神分裂的偏执狂状态。这段时间的精神失常让Marshall不得不住院18个月。

当Marshall于20世纪40年代末重新回到神经科学领域时，他却又面临着一系列新的精神问题：弥散性皮层抑郁症（spreading cortical depression），以及由实验诱发的可逆性大脑皮质电活动减低。当我到国家健康研究院的时候，Marshall已经不再处于其事业的顶峰期。他仍然会偶尔做些实验，但却已经没有他曾经具有的那种强劲的科学求知欲以及深刻的见解了。因而他主要致力于行政方面的工作，取得了不错的成果。

尽管Marshall较多以自我为中心、情绪多变、在很多说不清的方面表现出多疑，但他仍然是一位慷慨大方的实验室主任，他尤其十分支持依赖他的年轻科学家。我向他学习了很多有关在科学实验室中的谦虚与严谨。他在科学方面的管理非常高标准，而同时又有优雅的幽默感，比如他经常会在适宜的时机讲一些绝妙的格言警句。他最拿手的，即是当他的实验发现受到挑战的时候，他通常会说：“我们迷惑，他们也迷惑，

但是我们却更习惯于迷惑。”另外一些时候，他会低声说：“事情会照这样继续一段时间，然后情况就会更糟。”

除了谦逊，Marshall还让我学习到，只要具有坚定的人格，随着时间的推移，一个人很有可能从严重的精神疾病中恢复过来（在没有治疗性药物的情况下）。我还明白，一个由这样一种灾难性疾病中恢复过来的人仍然可能会有很大的成就。Marshall这个例子，在人格方面同时也在科研生涯方面，让很多年轻有为的科研人员以及我自己受益颇深。尽管我当时很没经验，他仍然允许我自己思考自己的研究方向，即研究学习与记忆是怎样在脑细胞中完成的。科学为一个人提供了很好的机会来测验其想法，如果个人不害怕失败的话，其实大可以尝试一些原始的、重要的却又很大胆的想法。Marshall给予我这样一种可以创造性地思考的自由。

Grundfest、Purpura、Crain、Marshall以及后来的Kuffler都对我有着巨大的影响。他们改变了我的人生。他们与Campagna先生一起，铺垫了我后来去哈佛的道路，且为我指明了一个人在学术生涯中师生关系的重要性。他们也同样强调了机遇的重要性，他们的大家风范激励着年轻人积极奋进，取得成功。而年轻人则应该具有开放的头脑，争取到高手云集的环境中去工作。

第8章 不同的记忆，不同的脑区

原来我曾想试图找出自我、本我以及超我的对应脑区，到Wade Marshall的实验室以后，我改变了这种十分天真的想法。我转而觉得也许研究记忆的生理基础会有助于理解较为高级的心理功能。当时我十分清楚学习和记忆是精神分析与心理治疗的核心。毕竟，许多心理问题都是习得的，而精神分析则以一个基本原则为根据，即所有习得的都是可以忘却的。广义上来说，学习与记忆对我们十分重要，它们使我们成为现在的我们。

当时，人们对于学习与记忆的生理基础并没有清楚的认识。哈佛的一位心理学教授Karl Lashley的看法占据着主导地位。他认为大脑皮层中并没有一个特殊区域专门主管记忆。许多科学家都对此十分信服。

在我到国家心理健康研究所后不久，两位科学家改变了这一切。蒙特利尔McGill大学神经病学研究所的一位心理学家Brenda Milner，与哈佛大学的一位神经外科医生William Scoville，在一篇文章中报告说他们找到了主管记忆的脑区。这一消息对我及其他人具有巨大的影响，这意味若对于人类心理的一个古老争论也许最终可以有一个定论了。

20世纪中期，有关记忆在脑中表征的看法主要有两种。这两种看法构成了大脑皮层工作机理的两种竞争性观点。一种认为大脑皮层是由互相独立的分别负责不同功能的区域构成，其一表征语言，另外一个则负责视觉，如此等等。另外一种看法则认为心理功能是整个大脑皮质总体活动的结果。

第一位支持不同脑区负责不同心理功能的人是Joseph Gall，他是德国的一位医生与神经解剖学家，于1781年到1802年间在维也纳大学教书。Gall提出了两种观点，至今在心理学界仍长盛不衰。首先，他认为所有的心理加工都是生物性的，都源自大脑。其次，他提出大脑皮质具有许多负责特定心理功能的不同区域。

Gall的心理加工生物化理论使他与当时的主导理论（二元论）相对立。二元论是由笛卡尔（Rene Descartes，数学家及现代哲学之父）于1632年创立的，它认为人类具有双重性：即物质性的身体与位于身体之外非物质的且无法摧毁的灵魂。这种双重性主要由两种物质来反映。外部物质（res externa），具有物理属性，充满脑与身体，流过神经并向肌肉灌输动物性的精神。思维物质（res cogitans），则是一种思维的非物理性的东西，为人类所独有。它产生理性的思维与意识，其非物理性特性则反映了有关灵魂的精神性特质。反射动作与其他物理动作都是由大脑执行的，而种种心理加工则是由灵魂完成的。笛卡尔相信这二者是通过位于大脑深处的一个小结构——松果体而相互作用的。

罗马的天主教担心其权威受到解剖学新发现的挑战而支持二元论，更主要的原因是二元论将科学与宗教的界线分得很清。而Gall有关心理的激进唯物主义观点则在整个科学界得到响应，因为它结束了非生物灵魂的概念，但它也同时使当时权力极大的保守派感到了威胁。最后，弗

朗西斯一世禁止Gall进行公共讲演并将他驱逐出奥地利。

Gall还对于不同脑区的不同分工进行了推理。当时的学院派心理学认为人脑有27种不同的功能，而Gall则将这27种不同的功能分别定位于大脑皮层的27个不同的位置，即“心理器官”（mental organ）。在此基础上，Gall与其他人后来又添加了一些功能。这些既抽象又复杂的心理功能，比如事实记忆、谨慎、秘密、希望、对上帝的信仰、崇高、父母之爱以及浪漫之爱等，按Gall的理论说来都是由各自独立的脑区控制的。这个功能定位的理论引发了一场持续了整个下一世纪的争论。

尽管并没有原则性错误，但Gall的理论在细节上却有很多缺陷。首先，大部分Gall时代所公认的独立心理功能其实都是十分复杂的，不太可能仅由局部脑区单独负责。其次，Gall用于检测特定脑区功能的方法是错误的。

Gall不相信有关脑损伤病人行为的研究，因而忽略了临床发现。相反，他提出了一种基于颅骨研究的方法。他相信大脑皮质每个区域的生长都是由其特定用途而决定的，而这种生长则会使相应部位的颅骨突出（图8.1）。

在他还很年轻的时候，Gall就分阶段地提出了这些想法。在学校里，让他印象深刻的是班里最聪明的同学具有最为突出的前额与大眼睛。而他曾经遇到的一位浪漫而迷人的寡妇则有突出的后脑。因此，Gall相信一个人越是智慧则其前脑就越为突出，而越浪漫激情就越具有突出的后脑。相应地，对应区域的颅骨则会突出而为增长的脑皮质提供空间。Gall相信只要仔细地研究天生具有某种突出心理功能者脑部的突起与隆凸，即可以明确与这些不同心理功能相对应的脑区。

图8.1颅相学。Franz Joseph Gall（1758-1828）根据自己的观察将不同的脑区与不同的心理功能相联系。Gall后来发展了颅相学，即将个性特点与颅骨突起相联系的学科。（Gall image courtesy of Anthony

A.Walsh.）

作为一名医生，Gall被任命去管理维也纳的一家收容所。在那里，他将自己的思想进一步系统化。通过观察罪犯的颅骨，他发现其耳朵上方有一处突起与食肉动物的特别相似；Gall即认为这一突起下面所对应的脑区与虐待和破坏行为有关。这种决定不同心理功能区域的方法即发展为后来的颅相学（phrenology），这是一门将人格特征与颅骨形状相联系的学科。

19世纪20年代晚期，Gall的观点及颅相学十分流行，甚至在普通大众中也颇受欢迎。一位法国的实验神经学家，Pierre　Flourens，决定验证有关颅相学的观点。Flourens对于不同的动物进行了实验，他依次去除Gall所宣称的代表不同心理功能的脑区，似却没有发现Gall所描述的任何行为缺陷。实际上，Flourens根本无法将任何一种行为缺陷与某一特记脑区相联系。最终实验的结果发现，被切除脑区的大小好像比所切除的具体部位或者是相关行为的复杂件更为重要。

因此Flourens总结道，大脑皮层的所有区域同等重要。大脑皮质是等势的，即每一区域都可以执行任意的心理功能。因而，对于大脑皮质某一特定区域的损伤并不会特别地造成某种功能的欠缺。“所有的知觉及意志力在大脑皮层都占有同样重要的席位；理解、构思与意志力等本质上都是各由一种功能构成的。”

Flourens的观点很快地传播开来。很多人对此非常认同，这部分是由于其实验的可信度，而更重要的则代表了一种基于政治与宗教的对Gall唯物主义脑观点的反应。假使唯物主义观点是正确的，就再没有必要倡导灵魂是人类认知功能的载体。

Gall与Flourens的追随者之间的争论一直持续了几十年。直到19世纪的后半叶这个问题才得到了解决。当时的两位神经学家，即法国巴黎的Piene Paul Broca与德国Breslau的Carl Wernicke，在研究语言功能障碍病人的过程中做出了几个重要的发现。这些伟大的发现开创了人类行为学上令人兴奋的新纪元，人们对于复杂的认知能力及语言的生物学基础因此有了最初的认识。

与Flourens以正常人脑来验证Gall的观点不同，Broca与Wernicke研究病理状态下的大脑，即当时医生所称的自然实验。他们成功地将特定的语言功能障碍与大脑皮层的特殊脑区相联系，证明至少一些高级的心理功能是由特定的脑区决定的。

大脑皮层有两个重要特征。第一，尽管它的两个半球看起来彼此相似，但实际上它们在结构与功能上都有显著的不同。第二，每个半球分别负责感觉与移动对侧肢体。因此，由左侧肢体（比如说左手）发出到达左侧脊髓的感觉信息最终投射到右侧大脑皮层。同样，右半球运动区其实负责左侧肢体的运动。

Broca（图8.2）是一位外科医生及人类学家，他创建了现代神经心理学，这门学科主要阐述伴随脑损伤的心理功能变化。1861年Broca描述过一位51岁的巴黎鞋匠Leborgne，他于21年前就患了脑中风。病后他

即失去了流利表达的能力，尽管他的面部表情与行为表明他对于口语的理解能力还很健全。Leborgne并没有可以导致表达障碍的传统运动区损伤。他仍然能够移动他的舌头、嘴，甚至是声带。实际上，他还可以讲一些不连贯的词、吹口哨，甚至毫不费力地哼唱一段旋律，但他不能够按照语法讲话，也不能够表达完整的句子。更有甚者，他并非只是口头表达有问题，他同样不能进行书面表达。

Leborgne在Broca对他进行了初次检查后的一个星期就去世了。通过对其尸体的解剖检查，Broca发现Leborgne的额叶有一处损伤，此处即是后来的著名的Broca区（图8.2）。他继续对于另外8名不能讲话的病人同样地进行了尸体解剖，发现每位病人都在其左侧大脑皮层的额叶区有相似的损伤。Broca的发现在人类历史上第一次将一项详细描述的心理功能与皮层某一特定脑区相联系。因为所有病人的损伤都在左半球，Broca认为尽管两半球表面看来很相似，但却具有不同的功能。因为这一发现，他在1864年宣布了一条最为著名的脑功能原则："我们用左脑讲话!"

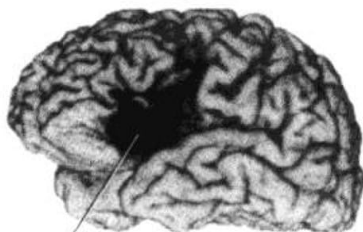
Broca的发现激发了一系列的对于其他行为功能的脑定位研究。9年后，两位德国生理学家，Gustav Theodor Fritsch与Eduard Hitzig又一次震动了整个科学界，他们证明当给狗的特定脑区施加电刺激时，其肢体会以一种可以预期的方式进行运动。另外，Fritsch与Hitzig还确认了引发运动的独立肌肉群所对应的皮层脑区。

Paul Broca



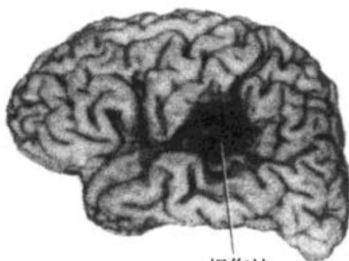
Carl Wernicke





损伤灶

Broca (1824—1880)发现了大脑半球的左侧额叶受损使得一个人不能讲话。



损伤灶

Wernicke(1848—1905)发现左侧大脑半球后部受损使得一个人不能理解谈话。

图8.2　大脑语言功能研究的两大先驱。（引自《神经科学与行为精要》（Essentials of Neural Science and Behavior），Kandel，Schwartz，and Jessell，McGrawHill，1995. Brain images courtesy of Hanna Damasio.）

1879年，Wernicke（图8.2）描述了另外一种失语症。这种障碍并非与语言输出有关，而是对于口头与书面语言理解能力的障碍。而且，尽管具有Wernicke失语症的病人仍然可以讲话，但其内容却支离破碎，对任何人也不产生意义。与Broca失语症相似，这种失语也是由左侧脑区的一处损伤所引起的，但却位于脑皮层的后面，即现在所称的Wernicke区（图8.2）。

基于他自己与Broca的工作，Wernicke提出了一种理论来解释皮层所具有的语言功能。这一理论，尽管比我们现在对于语言的理解简单多了，但却与我们今天的看法在实际上是一致的。作为第一原理，Wernicke认为任何复杂的行为都并非是单一脑区的结果，而是因为几个专门化且相互联系的脑区的共同作用。对于语言来说，这些脑区即由Wernicke区（理解）与Broca区（产生）组成。Wernicke还认识到，这

两个语言区是通过神经通路相连的（图8.3）。这种由专门化区域所构成的大而互相联系的神经网络（比如负责语言的区域）正是人们具有种种天衣无缝的心理功能的首要前提。

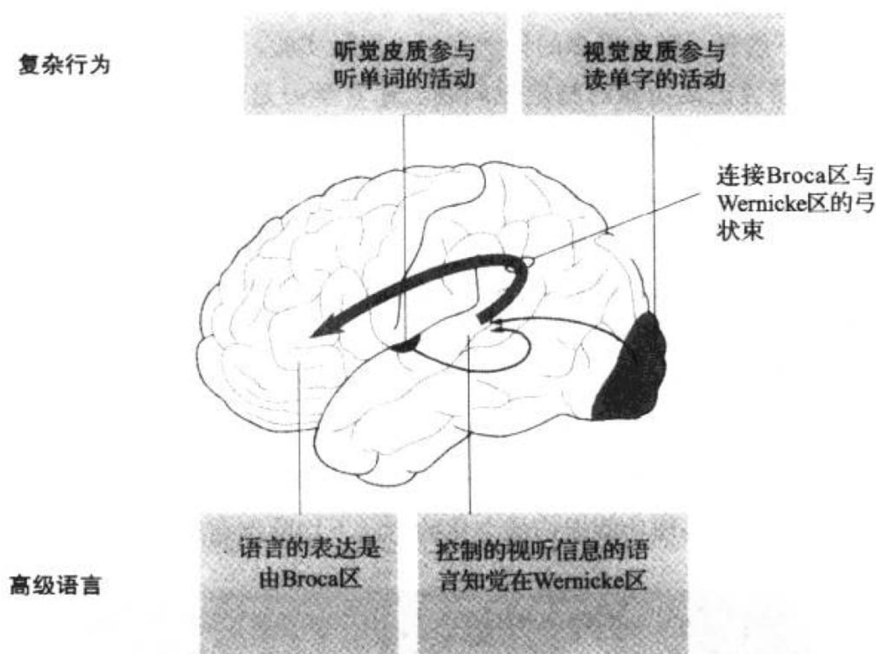


图8.3 复杂行为，诸如语言，通常由大脑的几个互相连接的区域负责。

不同脑区具有不同功用的特异性理论仍然是现代脑科学的研究前提，而Wernicke的神经网络模型（即相互联系的特异性区域）仍然支配着现代脑研究。另外一种相似的原理即是脑回路的内在冗余性（redundancy）。许多感觉、运动以及认知功能都由不止于一条的神经回路来实现，同样的信息同时由不同脑区平行加工。当一个区域或者通路受损，其他的可以至少部分地代偿受损的功能。当代偿发生时，行为缺陷则不明显，于是研究者就很难将一种行为与某一处脑损伤相联系。

特定脑区负责语言输出与理解功能的发现，以及负责各种感觉功能的专门脑区的确认，都为后来Marshall发现有关触觉、视觉、听觉的感觉图谱奠定了基础。这方面的研究最终转向记忆只是一个时间早晚的问题。实际上，有关记忆的根本性问题仍然没有明确的答案，即记忆是一种独特的加工，还是与运动感觉加工相联系。

致力于探索负责记忆的脑区或将记忆加工作为一种独特的心理功能分离出来的尝试最初是以失败告终的。1920年，Karl Lashley做了一系列著名的实验。他训练小鼠穿过一个简单的迷宫，然后切除大脑皮层的不同区域，并于20天后再次对小鼠进行测试，检查它们所保留的训练成果的程度。基于这些实验，Lashley提出了质量作用（mass action）原理，认为记忆损伤的程度与切除皮层区域的大小相关，而与具体位置无关。因此Lashley在距Flourens一个世纪回应道：“穿越迷宫能力的形成

并非局限于大脑皮层的某一特定脑区，而穿越迷宫的成绩则与脑组织的完整性密切相关。

许多年以后，Lashley的结果被蒙特利尔神经研究所的Wilder Penfield与Brenda Milner重新进行了解释。随着更多的科学家用小鼠做实验，人们逐渐了解到迷宫作业其实并不适宜用来研究记忆功能的脑定位问题。迷宫学习是一项由许多不同的感觉与运动能力参与的活动。当动物被剥夺了一种感觉线索（比如触觉）时，它仍然可以很好地运用其他的感觉信息（比如视觉或者嗅觉）来识别一处场所。另外，Lashley只是将他的注意力集中于大脑皮层，即脑的表面一层，而并没有研究大脑深部结构。后来的研究显示，许多种记忆其实都依赖于一个或几个深部脑区。

1948年，Penfield（图8.4）的神经外科工作第一次使人们认识到人类记忆的某些方面也许是储存于特定脑区的。还是在拿Rhodes奖学金的时候，Penfield在Charles Sherrington那里受到过生理学的训练。他开始应用外科手术治疗局部癫痫，即只在皮层而限邻位发作的癫痫。他发展了一种至今仍然被应用的技术，即在避免使患者受到心理功能损伤或使患者的心理功能损伤最小化的情况下切除癫痫组织。



图8.4 Wilder Penfield（1891-1976）在治疗癫痫的手术中暴露清醒病人的脑组织。他通过对不同的脑区进行刺激时病人的反应而将颞叶认定为一个与记忆存储有关的脑区。（Courtesy of the Penfield Archive and the Montreal Neurological Insitiute.）

因为脑部并没有痛觉的受体，手术可以在局部麻醉的情况下施行。因此，Penfield的病人在手术过程中意识都是清楚的，他们可以随时报告自己的感受。在向Sherrington描述这一切时，Penfield忍不住说道：“想像一下你的实验对象可以与你对话的那种情况。”在手术过程

中，Penfield用微弱电流刺激病人大脑皮层的不同区域，并通过观测病人的听与说等语言能力来决定所施刺激的效果。通过病人的反应，Penfield能够找到Broca区与Wernicke区，从而在切除癫痫组织的时候避免损伤这些区域。

几年下来，Penfield在1000多个病人的大脑皮层表面做了类似的实验。有时候，病人在对于电刺激进行反应时会描述道："这个听起来好像是一种说话的声音，但是它太微弱了我听不清楚。"又或者，"我看见了一幅猫与狗的画……狗在追赶猫。"这一类的反应并不多见（只在8%的情况下会发生），而且无一例外地发生在颞叶。Penfield因此认为由电刺激颞叶而引发的反应就好似记忆的碎片，或者是个人生活经历中的片断。

Lawrence Kubie是Ernst Kris介绍给我的一位精神分析学家。他带着录音机来到蒙特利尔，记录Penfield的病人对于电刺激反应的口头报告。Kubie最终信服颞叶储存着一种特殊形式的无意识信息，称为前意识（the preconscious unconscious）。当我还在医学院的时候，曾经读过Kubie很重要的一篇文章；后来我到Grundfest的实验室的时候，也听过他的许多次讲座。他对于颞叶研究的热情深深地感染了我。

很快，Penfield的有关颞叶记忆存储功能的观点引起了众多科学家的批评。首先，他的所有患者因为癫痫而都具有不正常的大脑；而且，在超过半数的情况下，由电刺激所引发的心理感觉实际上与伴随癫痫发作的幻觉是完全一致的。这些事实让很多科学家相信，Penfield实际上是用电刺激引发了类似于癫痫发作、尤其是早期癫痫发作先兆的现象。其次，对于所引发的心理感觉的描述其实包括了幻想的不现实因素，因而更倾向于是一种梦而并非记忆。最后，切除刺激电极所在的脑组织并未抹去病人的记忆。

无论如何，还是有许多神经外科学专家受到Penfield工作成果的激励。其中有William Scoville，他发现了颞叶对于人类记忆至关重要的直接证据。在我刚刚到国家健康研究院的时候所读到的一篇文章中，Seville与Brenda Milner共同报告了一位名字开头字母为H.M.的病人的故事。

在九岁时，H.M.被一个骑自行车的人撞倒，他的头部因而受伤，后来发展为癫痫。他的癫痫发作一年比一年严重，直到后来甚至有过近10次暂时性意识缺失且每周一次的严重癫痫发作。在27岁时，他由于这种癫痫而产生了严重障碍。

因为人们认为H.M.的癫痫起源于颞叶（具体说来是颞叶中部），Scoville决定进行最后一次尝试，将其左右两侧颞叶中部的内表面连同颞叶下面的海马一起切除。这次手术成功地制止了H.M.的癫痫发作，然而却使他从此经受着毁灭性的记忆缺失，再也没有恢复。在1953年手术后，H.M.仍然很智慧、善良而有趣，就像以往一样。但是他再也不能够将任何新的记忆转变成永久记忆。



图8.5 Brenda Milner（生于1918年），她对于病人H.M.的研究揭开了现代记忆研究的序幕，促使人们开始探索记忆存储在大脑中的定位。Milner最先发现了海马与内侧颞叶在外显记忆存储中的作用，她也找到了存在内隐记忆的证据。（引自Essentials of Neural Science and Behavior, Kandel, Schwartz, and Jessell, McGraw-Hill,1995.）

在后来一系列的研究中，Milner（图8.5）非常洋尽地描述了H.M.所失去的记忆功能、仍然保留的记忆功能以及分别相对应的脑区。她发现H.M.仍然具有的记忆功能很有意思。首先，他的短期记忆能力十分出色，可以持续好几分钟。他可以在学习后短时间地记住一个多位数或者

是一幅图，而且可以进行正常的对话，只要谈话时间不长或者话题局限一些。这种短时记忆的能力后来被称为工作记忆，其相关脑区主要为前额叶，这一部位在H.M.的大脑是完整保留的。其次，H.M.手术之前的长时忆仍然完好无损。他能够记住英语，他的智商很好，而且他可以绘声绘色地描述回忆起的许多童年往事。

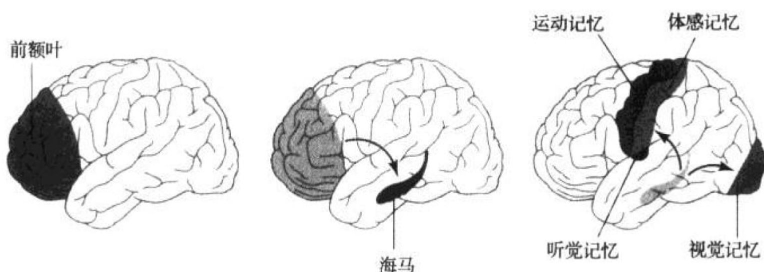
H.M.所缺少的，从很大程度上来讲，其实是一种将新的短时记忆转变为长时记忆的能力。没有这种能力，他在事情发生后不久即产生了遗忘。只要他的注意力不被转移，他就可以一直保存新信息，但是在他的注意力转移到其他事情上区后的一两分钟里，他就再也记不起前面他曾经想过的任何事情了。吃过饭后不到一小时，他就记不起来刚才吃过什么，甚至都不记得他是否吃过饭。Brenda Milner对于H.M.研究了近30年，每次她走进屋里问候他的时候，他都不记得她是谁。他也认不出自己新近的照片以及镜子里的自己，他只记得手术前他记忆的相貌。他总是记不得自己改变了的外表：他脑中的自己近50年来一直是一个样子，即他手术之前的样子。Milner曾经这样谈起H.M.：“他不能够学习一丁点儿知识。他活在过去小时候的世界里。你可以说他的个人历史停止在手术的那个时间点上。”

在对于H.M.的系统研究中，Milner总结了三个有关复杂记忆生理基础的重要原理。首先，记忆是一种独立的心理功能，与其他感知、运动、认知能力截然不同。其次，短时记忆与长时记忆是分开存储的。内侧颞叶的损伤，尤其是海马的损伤，会损害将新的短时记忆转变为长时记忆的能力。第三，Milner还证实至少有种记忆是与特定脑区密切相关的。内侧颞叶及海马的损伤会完全损害将新的短时记忆转化为长时记忆的能力，而其他特定脑区的缺失并不影响记忆。

Milner因而推翻了Lashley的质量作用（mass action）原理。只有在海马，形成长时记忆的不同感觉信息才汇聚一处。而Lashley的实验并没有涉及大脑皮层下的结构。而且，Milner的发现（H.M.手术前的长时记忆仍然完好地保留着）明确地表明了内侧联叶与海马并不是储存长时记忆的脑区。

现在，我们有足够的理由相信，长时记忆是储存在大脑皮层的。而且，它就存储在当初负责其信息加工的人脑部位，也就是，有关视觉图像的记忆存储在视觉皮层的不同脑区，而触觉经验的记忆则储存在体感皮层（图8.6）。这也解释了当初Lashley为什么并不能通过切除不间的脑区时完全地抹去记忆。

外显记忆存储



内隐记忆存储

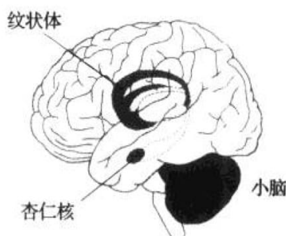


图8.6 外显与内隐记忆在大脑中不同区域加工并存储。在一段较短的时间内，对于人物、地点、事件与事实的外显记忆储存在前额叶。这些记忆进而在海马转换为长时记忆，然后存储于负责其对应感觉加工的大脑皮层。而诸如技巧、习惯以及条件反射等等内除记忆则存储于小脑、纹状体及杏仁核。

长期以来，Milner以为H.M.的记忆缺损是完全的，即他不能够将短时记忆转化为长时记忆。但是在1962年，她又提出了另外一个有关记忆的生理机制，即存在不止一种的记忆。具体地说，Milner发现除需要海马的有意识记忆外，还有一种位于海马及内侧颞叶之外的无意识记忆。这一区分最初是由认知心理学之父，哈佛的布鲁纳（Jerorne Bruner）依据行为学的基础研究提出来的。

Milner之所以做出这种区分是因为这两种记忆依赖于不同的解剖学系统（图8.6）。她发现H.M.还是能够在很长的一段时间里学习并记一些事情，他仍然具有那种不依赖于内侧颞叶与海马的长时记忆。他学习在镜子里描绘一颗星星的轮廓，而他的技艺一天天地增长，就像具有健全大脑的人一样（图8.7）。然而，尽管他的技能在每一天的测试当中都证明是有所提高的，但H.M.却从来不记得他自己前一天曾经练习过同一内容。





图3.7 尽管H.M.记忆缺失，他仍然可以学习及保有新的技能。在他第一天的尝试（左图）中，H.M.在描画镜中的星星时出了许多错。而在他第三天的第一次尝试中（右图），他保留了其练习的成绩，尽管并不记得曾经进行过这些练习。

学习绘画的能力是H.M.所保留的众多能力之一。而且，这一技能以及其他由Milner所描述的学习能力，在另外一些同样有内侧颞叶及海马损伤的病人当中是普遍存在的。因此，Milner的工作表明，我们主要以两种方式来加工并储存有关世界的信息（图8.6）。另外，如同Broca与Wernicke的情况一样，这也证实我们可以从临床病例的认真研究中获得很多知识。

一位加州大学圣地亚哥分校（UCSD）的神经生理学家Larry Squire，进一步扩展了Milner的工作。他同时做了有关人与动物记忆存储的实验。这些研究连同哈佛大学Daniel Schacter的工作，共同描述了两种主要记忆的生理机制。

我们通常所认为的有意识记忆，现在实际上被称为外显记忆（explicit memory），或者是陈述性记忆（declarative memory）。这是由Squire及Schacter首先提出的。它是对于人物、地点、物体、事实以及事件等的有意识回忆，这些都是H.M.所欠缺的记忆。无意识记忆现在被称为内隐记忆（implicit memory），或者是程序性记忆（procedural memory）。它构成习惯、敏感化、经典条件反射、感知与运动技能，比如骑自行车或者打网球等的基础。这即是H.M.尚且保存的那种记忆。

内隐记忆并非是一个单一的记忆系统，它是一组包括大脑皮层下面几个不同脑结构的加工集合（图8.6）。例如，与事件相关的感觉联系（害怕或者高兴）就主要与一个叫做杏仁核的结构有关。形成新的运动或者是认知习惯，与纹状体有关，而学习新的运动技能或者是协调活动则与小脑有关。在包括无脊椎动物的最简单动物中，与习惯、敏感化以及经典条件反射有关的内隐记忆甚至可以储存在反射通路中。

内隐记忆具有自主性。它可以在执行动作时直接被回忆，而并不需

要我们有意识的努力。尽管经验会改变认知与运动能力，但经验是不能够被有意识地回忆起的。例如，一旦你学会了骑自行车，你只要去骑就可以了。你不需要有意识地指挥自己的身体：“现在伸出我的左脚，现在是我的右脚……”如果对每一个动作都过多地关注，我们反而可能会摔下自行车。说话的时候，我们自动而无意识地说。这就是一类由行为学家，诸如巴甫洛夫、桑代克和斯金纳所研究的反射性学习（reflexive learning）。

许多学习经历既依赖于外显记忆也依赖于内隐记忆。实际上，不断地重复可以将外显记忆转化为内隐记忆。学习骑自行车一开始时是需要对于自己及自行车有意识的注意的，但是最后骑车变成一种自动而无意识的运动。

哲学家与心理学家曾经预言过外显记忆与内隐记忆之间的区别。赫尔姆霍茨，即第一位测量动作电位传导速度的人，他也曾经研究过视知觉。他在1885年曾指出，许多视知觉与行为相关的心理加工其实都是发生在无意识水平的。1890年，在他的经典著作《心理学原理》中，James扩展了这一理论，分别在不同章节介绍了习惯（无意识、机械性的、反射的行为）与记忆（对于过去的有意识觉知）。1949年，英国哲学家Gilbert Ryle对于知道怎样做（关于技能的知识）与知道（做）什么（事实与事件的知识）进行了区分。实际上，弗洛伊德精神分析理论的中心前提，即他1900年在《梦的解析》一书中所宣布的，也是赫尔姆霍茨观点的进一步扩展：认为记录并回忆起来的经历其实不仅仅包括有意识的记忆，同时也包括无意识的记忆。通常情况下无意识记忆是不被意识觉知的，但是却对行为具有重要的影响。

弗洛伊德的观点既有趣也很具影响力，但许多科学家却因其缺乏有关大脑如何储存记忆的实验工作对此并不信服。Milner的H.M.描绘星星的实验是历史上科学家第一次发现了精神分析所假设的记忆的生理基础。一个没有海马的人（因此不能够储存有意识记忆）却能够记住一种行为，她证明了弗洛伊德的观点，即我们大部分的行为是无意识的。

每一次回过头来再读Milner有关H.M.的论文，我都会深深为之感动。这些研究在澄清我们对于记忆的认识问题上做出了多么大的贡献啊！19世纪的Flourens与20世纪的Lashley都将大脑想像成一锅粥，其中所有的脑区都以相似的方式工作着。对他们来说，记忆并非是一个可以被单独研究的独立心理功能。但是当其他科学家开始研究不同认知加工及不同记忆加工的对应脑区时，质量作用的理论就不攻自破了。

1957年，当我读了Milner的论文，并有点了解记忆在大脑中是何处储存的以后，我下一步的研究目标是有关记忆在大脑中是怎样储存的问题。进入Marshall的实验室后，我意识到这一问题将会是一个非常好的挑战。而且，我认为要找到答案就应该测试参与特定外显记忆存储的神经细胞。于是我对临床精神分析及有关神经细胞基础生理知识产生了强烈的兴趣，开始以“每次一个细胞”的策略向着外显记忆研究的领地进军。

第9章 寻找研究记忆的理想系统

在Milner的工作以前，许多追随弗洛伊德与斯金纳的行为学家及认知心理学家已经放弃了生理学对研究学习与记忆的指导作用。之所以这样做，并不是因为他们如同笛卡尔一样是二元论者，而是因为他们认为生理学在近期内可能不太会对于学习与记忆的研究起到很大作用。实际上，Lashley的工作影响至深，以至于人们普遍认为记忆的生理基础是不可理解的。1950年，Lashley在总结自己的毕生工作时这样写道：“当再一次回顾有关记忆定位研究的结果时，我有时觉得，其实必然的结论是学习是几乎不可能发生的。”

Milner的工作却改变了这一切。她的发现表明特定的脑区对于某些形式的记忆是必需的，这也是第一个有关不同记忆在何处进行加工与储存的证据。但是有关记忆如何储存的问题却仍然没有答案，这让我十分着迷。尽管当时我对于准备研究记忆在神经系统是如何储存的这个问题几乎没有很充分的准备，我还是决定试一试。而且国家健康研究院的环境也鼓励一定程度的大胆假设。当时我周围正开展有关脊髓的各种研究，即首先由Sherrington提出在细胞水平上进行的研究。最终，记忆的细胞学研究必须回答几个主要问题：当我们学习的时候大脑内部发生了怎样的变化？不同种类的学习是否会产生不同种类的变化？记忆存储的生化机制是怎样的？这些问题都在我的脑中盘旋着，但这样的问题很难轻易地被转化成有用的实验。

我想要从Milner中断的地方开始。我想要解决记忆中最为复杂而有趣的方面，即探索形成对人物、地点及事件的长时记忆（病人H.M.所缺失的）的机制。因此我要将自己的研究集中于海马，即Milner所发现的对于新的长时记忆形成起到关键作用的脑区。但当时我对于如何解决海马记忆的生理机制问题的想法不但是模糊的，而且还是相当天真的。

首先，我提出了一个非常简单的问题：是否参与记忆存储的神经细胞具有可被轻易识别的特征？是否海马的神经细胞（对于记忆存储至关重要的细胞）在生理学上就与当时已经在哺乳动物中枢神经系统研究得较为透彻的脊髓运动神经元有着根本的不同？我想也许海马神经元的一些特性会有助于揭示记忆形成的奥秘。

我之所以有勇气做这项技术上要求很高的研究，是因为Karl Frank当时就在我的隔壁工作。他与澳大利亚的John Eccles都在使用微电极研究猫脊髓的单个运动神经元。他们所用的电极与我以前研究螯虾细胞的动作电位时所用的电极一样。尽管Frank认为研究海马既困难又冒险，但他并没有对我说过泄气的话。

Marshall当时只有一个实验室及两个博士后，Jack Brinley与我。Jack在密歇根（Michigan）大学获得医学学位，而后又在约翰•霍普金斯大学获得生物物理学的博士学位，随后他来到国家健康研究院。他的博士论文是有关自主神经系统钾离子通过神经细胞膜运动的问题。因为Marshall喜欢探索大脑皮层，Jack将他的方向稍微变了一下，改为研究

弥漫性皮层抑郁时大脑皮层的钾离子运动反应，这是Marshall多年感兴趣的。这是一个很好的研究问题，但是我对此并不感兴趣。同样，Jack也对海马不感兴趣。于是我们达成一种妥协，共享实验室，他用一半时间我用一半时间，他实验时我帮他，反之亦然。

这种安排起初还算顺利，直到有一天Marshall突然又加了第三个人进来。一位新的博士后Alden　Spencer，他刚刚从俄勒冈（Oregon）大学医学院毕业。实验室即将被3个彼此独立的课题分摊的事实，使我们都意识到可供每人使用的净时间只会越来越少。我与Jack都有些担心，因此都开始拼命地工作以期待将Alden争取到自己的项目中来。

最后让我高兴的是，我很容易就说服了Alden与我一起研究海马。直到后来我才意识到，这次成功的部分原因，原来是因为Alden根本不想与和放射性钾离子打交道的Jack一起工作。Alden对于放射性有一些担心。

Alden的到来给我的研究工作带来了运气。他出生于波兰，是一位思想独立的自由主义者（图9.1）。Alden的父亲曾经很长时间一直做学生，也是一位宗教信仰非常虔诚的人，一个反战主义者，第一次世界大战期间曾参加了反战团体。第一次世界大战后，他进入了英国哥伦比亚的神学院，在一个小教堂里做了一阵牧师。然后他又回到了斯坦福大学，学习数学与统计，后来成为俄勒冈市政厅的一名统计师。



图9.1 Alden Spencer（1931-1977）,最初曾与我于1958到1960年间在国家心理健康研究所共事，后来与我一起加入纽约大学医学院及哥伦比亚大学。Alden对于海马的理解做出了重要的贡献,他阐明了由学习所引起的简单反射的调节与触觉的机制（Eric的个人收藏）。

Alden彻底改变了我对于东海岸以外生活的偏见。他十分独立，具有很强的逻辑思维能力，对于音乐与艺术非常感兴趣，对生活有着无尽的热情，是一位让人兴奋的工作伙伴。他对大多数事情都有一种新奇的看法：一次演讲、一场音乐会、一次网球比赛。他具有非凡的创造力，总是乐于尝试新事物、解决新问题。Alden的音乐才能十分出众，他曾经在波兰交响乐团演奏竖笛。而他的妻子则是一位优秀的钢琴家。而且，Alden总是非常谦虚，对于自己的这些才华从来不张扬。Denise和我很快就与他们成为了好朋友，我们四个经常一起去参加国会图书馆（Library of Congress）每周一次的室内音乐独奏会，以布达佩斯的弦乐奏鸣曲而闻名。

Alden最拿手的是他的外科技术，以及他对于脑解剖结构知识的透彻掌握，而且他还独具慧眼，总是能够认识到哪些问题是科研上较为重要的课题。尽管他并没有细胞内记录的工作经验，但他曾经做过一些非常出色的脑电生理研究，比如探索丘脑皮质通路是如何影响EEC（脑电）所表现的不同脑节律。Alden是一位非常好的工作伙伴。我们总处不停地探讨科学问题，互相鼓励对方进行更为大胆的假设。一旦认为重要，我们会不厌其烦地解决各种繁琐的问题，比如在完整的脑内获得单个皮质神经元的记录。

我们刚开始合作就完成了一个非常成功的实验。那是一次令人难忘的经历。我先是用整个上午以及多半个下午的时间完成了暴露海马的外科手术。然后在下午接下来的时间里，Alden将记录电极植入海马。而我则坐在示波器（显示电信号的仪器）的前面，同时也控制着刺激发生器以激活海马的传入及传出通路。如同我在Crain的实验室曾将做过的一样，我将记录电极与一个扬声器相连以期所获得的电信号不但能够看见而且也可以听见。我们试着记录锥体细胞，即海马的主要神经元群。这些细胞接收传送到海马的信息并将从传送到下一个中转站。我们同时还架起了一个照相机以便可以将示波器的显示屏随时拍下来。

突然间我们听到了动作电位很响的啪啪声，由于以前做螯虾实验的经验，我立即就将这种声音辨别出来。Alden插入了一个细胞！我们很快证实它是一个锥体细胞，因为这种神经元的轴突汇成穹窿（fornix），而形成海马的传出通路。我曾经将电极植入这条通路，所引发的每个刺激都激起了一个非常漂亮而显著的动作电位。这种通过刺激外传轴突而使锥体细胞发放动作电位的方法，可以十分有效地鉴别这些神经元。我们也成功地通过刺激传入通路而兴奋了锥体细胞。因此，在短短十分钟的时间里，我们已经通过记录锥体细胞的信号而获得了非常可观的信息。我们将照相机一直开着，因此锥体细胞的每个突触电位及动作电位都被拍摄下来了。

Alden和我都有些陶醉了，我们刚刚是人类历史上第一次，在大脑

里储存记忆的脑区获得了细胞内记录的信号！我们几乎在实验室里跳起舞来。我们都没有想过一切会这样顺利，竟然可以从这些细胞上成功地记录长达数分钟的信号。这一数据看起来真是太棒了，而与Eccles和Frank在脊髓的运动神经元上所发现的还有些不同。

这个实验以及后来的一系列实验都是非常耗费体力的，有时一次实验甚至要持续24个小时。所幸的是我们两个都曾经做过临床实习，在实习期间一次工作24小时并不是什么新鲜事儿。我们一周做三个实验，利用剩下来的两天，经常是更少的时间，因为Jack也要使用实验室来分析数据，讨论结果，或者就是谈话。很多实验都是不成功的，但是最终我们还是发展了一种简单的技术，因此每周得以获得一两次高质量的记录。

通过运用有效的细胞生物学方法来研究海马，Alden和我很轻易地就获得了一些较为初步的实验成果。首先，我们发现，与运动神经元不同的是，其至在没有感觉或者其他神经元的信号输入的情况下，海马的一组神经元也可以自发地放电。更有趣的是，我们发现海马锥体细胞的动作电位在细胞内的起源不止一处。而在运动神经元，动作电位只是起源于轴突根部。我们有充分的证据证明海马锥体细胞的动作电位也起源于树突，而且这些动作电位可能由前穿质通路（perforant path）的刺激引发，这是一处被称为内鼻皮质（entorrhinal cortex）的脑区传入到锥体细胞的重要的直接突触联系。

这实际上是一个十分重要的发现。当时，一些顶尖的神经学家，比如Purpura和Grundfest等，都认为树突是不可能被激发的，因此也不可能产生动作电位。Willifred Rail，国家健康研究院的一位主要理论家与建模者，曾经提出了一个数学模型来说明运动神经元的树突功能。这个模型的理论基础即是树突的细胞膜是被动的：它不包含电压门控的钠通道因而不能够产生动作电位。我们所记录的细胞内信号则是第一个与之相反的证据，而我们的发现后来被证实是神经功能的一项普遍性原理。

技术上的成功以及这些有趣的发现得到了国家健康研究院资深同事们的鼓励与大力褒奖。Eccles，当时正研究哺乳动物大脑的细胞生理学，是刚刚成长起来的领军人物，在他访问国家健康研究院的时候也来我们这儿参观，并坦率地表达了他对我们工作的意见。Eccles还邀请Alden与我去澳大利亚他的实验室继续我们的海马研究工作，而我们经过再三思考后婉拒了。让我在国家心理健康研究所做一次学术报告以总结Alden与我的研究成果；我的报告受到了热烈欢迎。但是无论如何兴奋，我们都意识到其实我们的经历只不过是一个典型的国家健康研究院故事：没有经验的年轻人有机会可以做他们想做的事情，而且无论遇到什么问题都会得到资深人士的帮助。

然而并非一切都是玫瑰与红酒。一位比我稍晚到国家健康研究院的年轻科学家Felix Strumwasser，就在我旁边的实验室工作。与其他年轻的有医学背景的科学家不同，他是在加州大学洛杉矶校区获得了神经生理学的博士学位。我们当中大部分人当时都对于脑科学所知甚少，而Felix却在这方面非常博学。我们成为好明友，而且经常在彼此家中共进

晚餐。我向他学习到不少相关知识。实际上，与Felix的对话经常及时地帮助我理清思路，从而使我能够找出解决学习的神经生理研究方法。Felix有时也会让我帮他想想有关下丘脑的问题，这是一个与情感表达和激素分泌有关的脑区。在有关处理应激与治疗抑郁的临床讨论中，下丘脑正逐渐受到重视。

然而在完成了有关我们工作报告的第二天，我突然发现Felix不再理我了。我深深地受到了伤害，不能够理解所发生的一切。随着时间的推移，我逐渐地意识到科学研究并非只是充满着对于不同观点的激情，它也有处于事业不同阶段的人之间的野心与竞争。很多年以后，Felix与我恢复了我们之间的友谊，后来他的解释是，两个初出茅庐的科学家却做了那么有意思的重要成果，令他颇感屈辱。

在我们作为初学者幸运的余辉开始消退时，Alden和我也意识到，尽管这一次的发现很有意思，但它却正在把我们引向与记忆无关的研究方向。实际上，我们发现海马神经元与脊髓运动神经元的不同并不能很好地解释为什么海马具有记忆存储的功能。用了一年的时间，我们意识到了一个其实应该一开始就意识到的问题：学习与记忆的细胞机制并非存在于神经元本身的特性，却很可能基于它在神经回路中与其他神经元之间的联系。当我们通过阅读、与他人讨论而了解学习与记忆的生物机制过程中，我们对于海马在记忆中所扮演的角色进行了总结：海马之所以具有记忆存储的功能很可能是因为它所接收的信息、它的细胞之间的联结方式以及学习对于其神经回路与其传递的信息的影响。

这种思维的转变也相应地改变了我们实验方法。要了解海马的神经回路是如何影响记忆存储的，我们需要知道感觉信息是如何到达海马的，在海马是如何被加工的，以及到达海马后又继续传递到何处。这是一个非常艰巨的挑战。尤其是对于感觉信息如何到达海马、海马如何继续将信息传递到其他脑区，当时都还是一无所知的。

我们随后开展了一系列的实验，研究各种感觉刺激，触觉、听觉以及视觉是如何影响海马锥体细胞的神经冲动发放的。我们只观察到了偶尔的、缓慢的反应，这与其他研究者在体感皮层、视听皮层所观察到的强烈反应完全不同。在最后一次尝试理解海马是如何参与记忆存储的实验中，我们探索了由前穿质通路与海马神经元所形成的突触的特性。在以每秒10次的频率刺激这些轴突后，我们观察到了突触强度长达10到15秒的增强。然后我们又以每秒60到100次的频率引发了一次癫痫发作。这些都是一些非常有意思的发现，但却并不是我们想要知道的！

随着对海马的进一步了解，我们意识到，要找出它加工学习过的信息的神经网络，理解学习与记忆存储如何影响这个网络，其实是一个非常困难的工作，很可能需要一段非常长的时间。

最初我被海马所吸引还是因为我对精神分析的兴趣，正是精神分析使我想要解决复杂而有趣的记忆生理机制问题。我也逐渐意识到，其实Hodgkin、Katz以及Kuffler等研究动作电位与突触传导时所运用的还原论策略也应该同样适用于研究学习。要想真正取得理解记忆存储机制的

研究进展，至少一开始的时候需要研究记忆存储的最简单形式，并且需要一个具有最简单神经系统的动物来开展研究，只有这样我才能从始至终掌握信息由感觉输入到运动输出的整个过程。因此我要找到一种实验动物，也许是一种无脊椎动物，比如蠕虫、蝇或是蜗牛，既简单但又具备由小数目神经细胞构成的简单神经间路所控制的行为可塑性。

但是究竟是什么动物呢？Alden与我就在这儿分道扬镳了。他认定哺乳动物的神经生理学，并且想要一直留在哺乳动物的脑研究这个领域。他觉得尽管无脊椎动物的研究很具有说服力，但是其脑构成与脊椎动物脑却有着本质的不同，他不想将自己的精力浪费在研究无脊椎动物脑上面。而且，脊椎动物脑的结构也已经有了定论。研究其他的动物令他感兴趣并敬佩，但除非是脊椎动物脑以及人脑，否则他不会真正投入其中。Alden于是转向了猫脊髓的简单亚系统，开始研究可以由学习而得到调节的脊髓反射。在接下来的五年当中，Alden与心理学家Richard Thompson的合作研究对于这个领域做出了突出贡献。然而，对于详细的学习细胞学分析来说，即便是相对简单的脊髓反射回路也太过复杂了，于是在1965年Alden从研究脊髓的反射学习转向了其他的研究领域。

尽管与当时科学界流行的看法相左，我还是强烈地渴望能够通过一种基本的还原论方法来研究学习与记忆存储的生物学基础。我相信学习的生物学基础应该首先在单个细胞的水平上来进行研究，而且，只有集中研究简单动物的简单行为才会最终取得成功。许多年以后，Sydney Brenner，一位曾把蠕虫（Caenorhabditis elegans）引入生物学，是分子遗传学的领军人物，这样写道：

你所需要做的是找到一个能够解决科学问题的最好的实验对象[26]，只要这个研究问题具有一定的普遍性，你必然会找到答案。

选择一个恰当的实验对象是生物学研究头等重要的大事，在我看来，这其实也是开展创新性工作的最佳方法……这个世界的生物多种多样，所有生物都或多或少彼此联系，我们就是要找到最好的一个（实验对象）。

在20世纪的五六十年代，许多生物学家都像Alden一样很不情愿运用还原论观点来研究行为，因为他们认为这种研究可能与人类行为无关。人类具有简单动物所不具有的心理功能，于是这些生物学家相信人脑的功能结构一定与简单动物有根本不同。尽管这种观点并非完全错误，但我认为它忽略了一个事实，Konrad Lorenz、Niko Tinbergen与Karl Von Frisch等生态学家的大量野外工作证实，某些基本形式的学习对于所有动物来说都是普遍的。在我看来，在进化的过程中，人类保留了一些仍然可以在简单动物身上发现的有关学习与记忆存储的细胞机制。

一点儿也不让人觉得奇怪的是，我将要开展的研究策略遭到了一些经验丰富的神经生物学家的反对，其中包括Eccles。他的担心其实部分地反映了当时神经生物学研究问题的一种轻重缓急现象。尽管有一些科

学家在研究无脊椎动物的行为，但这些工作在当时并不被看重；实际上，在很大程度上是被忽略了的，人们所看重的是那些研究哺乳动物脑的工作。而更让我焦虑的是，博学的心理学家与精神分析学家对于运用单个神经细胞（尤其是无脊椎动物的）来研究学习与记忆等高级心理功能的可行性持怀疑态度。无论如何，我已经下定决心了。最后一个问题，即是哪一种无脊椎动物更适宜于研究学习与记忆的细胞机制。

国家健康研究院不但是一个搞研究的绝佳场所，而且也是一个学习生物研究新进展的好地方。每一年，都会有许多优秀的脑科学家到这里来访问。于是，我可以与许多人交流，并参加各种研讨会。在这些研讨会上，我学习到了各种无脊椎动物的实验优势，包括螯虾、龙虾、蜜蜂、蝇、蜗牛以及蛔虫（ascaris，一种线蠕虫）。

我依然清晰地记得Kuffler所描述的运用螯虾感觉神经元来研究树突特性的优势。但是我排除了螯虾，尽管它们具有数目较小的巨大轴突，但是它们的神经细胞体却并不大。我需要一种有少数大神经细胞的动物，具有能够通过调节学习的简单反射，而且其输入与输出神经通路能够被轻易定位。只有这样，我才能够将反射的变化与细胞的变化相联系。

经过了六个月的认真考虑，我最终将目标锁定在海兔[27]上，它将会适宜我的研究。我曾经听过两场让我印象深刻的有关海兔的讲座，一次是Angelique Arvanitaki-Chalazonitis，一位资深的很有成就的科学家，曾经发现了海兔在研究神经细胞信号特性方面的作用；另外一次是Ladislav Tauc，一位将新的生物物理学观点带进神经细胞功能研究领域的年轻人。



图9.2 加利福尼亚海兔：巨大的海生蜗牛。（Thomas Teyke提供）

海兔最初是由Pliny一世在他的百科全书研究著作《自然史》中提到的，此书写于公元后一世纪。在二世纪，Galen又提到过这种动物。这些古代的学者称它为lepus marinus，或者是海兔，因为，全身收缩并坐

起来时，它看起来就像一只兔子。我自己开始研究海兔时，与其他人一样，我也发现它在受到惊吓时会释放出大量的紫色墨水。这种墨水还曾经被错误地认为是用来染罗马帝王官服上条纹的皇家紫染色（皇家紫染色实际上术语一种机密）。因为海兔释放大量墨水的倾向，一些古代自然学家曾经以为它是一种神圣的象征。

美国产的海兔生活在加州海岸，它也就是伴随我大部分研究时间的实验对象。一只海兔身长1英尺[28]左右，重好几磅（图9.2）。它身上的颜色与它所食用的红褐色海草相似。这是一种庞大的、骄傲的、也十分聪明的家伙，那种适合于用来研究学习的动物！

真正令我对海兔感兴趣的并非它的自然史抑或是它美丽的外表，而是由Arvanitaki-Chalazonitis和Tauc在讲座中所陈述的几个重要特征。他们俩都强调了构成海兔脑的神经细胞数目很小，大约2万个左右，而人脑则是上千亿。这些细胞中的大部分组成了9个细胞簇或神经节（图9.3）。因为通常认为单个神经节是控制几个简单的反射反应，在我看来参与一个简单行为的神经细胞数目很有可能是非常小的。而且，海兔的一些细胞其实是动物王国中最大的神经细胞，这样就可以相对较容易地插入微电极来记录电活动。而Alden与我曾经研究过的猫的海马锥体细胞，应该算是在哺乳动物脑中较大的神经细胞了，也不过是直径20微米（1/1250英尺），只有在高倍显微镜下才可以看得清。海兔神经系统的一些神经细胞甚至有猫海马锥体细胞的50倍大，裸眼即可看清。

Arvanitiaki-Chalazonitis发现海兔的一些神经细胞独特的可区别性，即相同的细胞在每个海兔上都可以在显微镜下清楚地辨别出来。我同时也意识到实它的神经系统中大部分神经细胞都具有这种特性，这样一来就增大了探索控制行为的整个神经回路的可能性。后来发现，控制海兔大部分基本反射的神经回路其实都相当简单。而且，刺激一个单个神经元通常会在其靶神经元上引发一个较大的突触电位，这其实是测量两个细胞之间联结强度的可靠指标。这些大的突触电位使我有可能每次“一个神经细胞”地阐明整个神经通路的联系进时明确一个行为的神经网络基础。

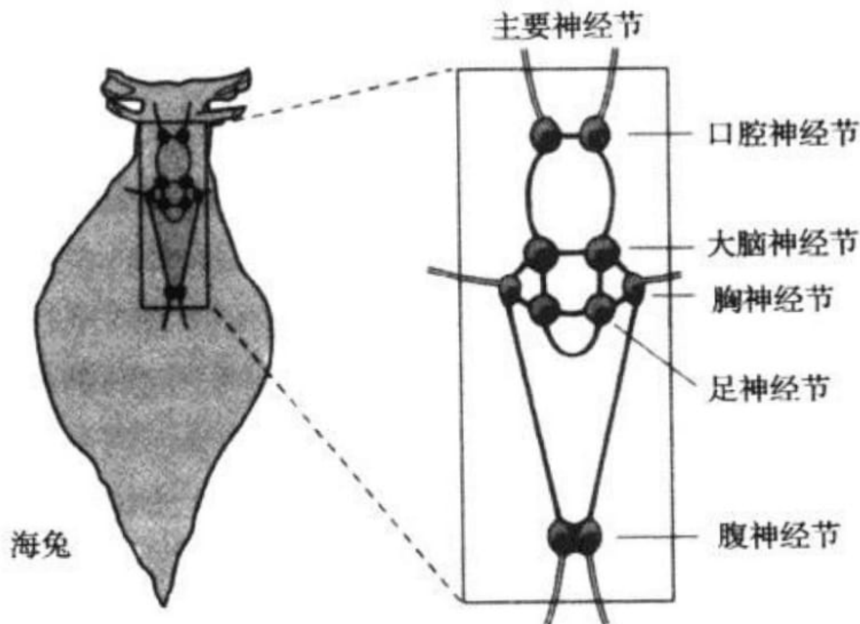


图9.3 海兔脑十分简单。它有20000个神经元，分别汇集为9个不同的神经集团，又称为神经节。每个神经节只具有少量的神经细胞，因而研究者可以将受其控制的独立的单个行为分离出来。进而可以研究由学习所引发的特定神经细胞的改变。

许多年之后，首批对果蝇的学习进行基因研究的科学家之一Chip Quinn，曾经提出过研究学习的生物学基础最适宜的实验动物必须是“少于三个基因，能够学习弹奏大提琴或者至少背诵经典希腊诗歌，而且其神经系统必须是包含只有10个巨大、不同颜色的易于辨别的神经元。”我经常想，其实海兔令人惊讶地满足了这些条件。

当我决定把海兔作为研究对象时，我还从来没有肢解过海兔或者是记录过其神经元上的电活动。而且，在美国还没人研究过海兔。1959年，世界上仅有两个人曾经研究海兔，他们是巴黎的Tauc及马赛的Arvanitaki-Chalazonitis。因为非常喜爱巴黎，Denise认为巴黎是一个理想的选择。而她认为生活在马赛很可能就像生活在Albany（美国纽约州首府）一样。我们因此最后决定投奔Tauc。在1960年5月离开国家健康研究院前，我访问了Tauc并约定将于1962年9月加入他的实验室，在那之前我应该会完成在哈佛医学院精神病专业实习医师的学习。

我在1960年6月离开国家健康研究院时感到非常悲哀，就好像当年从Erasmus Hall高中毕业时一样。我来这儿的时候还是一个新手，当我离开时却是一位虽不够老练但已经开始研究工作的科学家了。在国家健康研究院我经历了很多，我非常喜欢这个环境，而且对于我所尝试的事物还都做得比较成功。但我真的对自己的成功感到不可思议。很长时间内我都认为这一切仅仅是因为机会好、运气好以及我与Alden愉快而又多产的合作、Marshall有效的心理支持，还有国家健康研究院支持年轻

人的科研气氛。我曾经有一些后来被证实为有用的想法，但我想这些其实都是新手的运气。我非常害怕我最后会江郎才尽而再也做不下去了。

当我所尊敬的Eccles以及其他资深科学家认为我由哺乳动物大脑的一个非常成功的开始，转向行为研究还不甚清楚的无脊椎动物研究，其实是一个很大的错误时，我对于自己科研能力的不自信更加剧了。但是，三个因素使我仍然坚持自己的方向。首先是Kuffer-Grundfest有关生物学研究的原则：每一个生物学问题都对应着一个适宜的研究有机体，即实验对象。其次，我在当时已经是一位细胞生物学家。我想要了解在学习的过程中细胞是怎样工作的，我想要把自己的时间花在阅读、思考和与他人讨论问题上面。我不想再像Alden与我曾经做过的那样，只是花很长时间去做一个海马的实验，只为了偶尔找到一个好的细胞来研究。我喜欢大神经细胞作为实验对象，尽管很冒险，我确信海兔是一个合适的系统，而我又具有充分有效地研究这种蜗牛行为的工具。

最为重要的是，在与Denise的婚姻当中我学习到了很多。我曾经不情愿结婚，对婚姻充满了恐惧，甚至是与我最爱的Denise结婚也使我害怕。但是Denise却充满了信心，因此我也有了信心而并没有犹豫与她结合。我从这当中了解到，其实人一生中会有很多次类似的情况，即你不可能单单依据冰冷的事实而做出合理的决定——因为事实其实总是不足够的。一个人最终还是要相信他的潜意识，他的直觉，他的创造性冲动。我在选择海兔作为实验对象时，就如同我与Denise结婚一样，再一次相信了我的直觉与潜意识。

第10章 学习的神经类似物

在巴黎访问了Ladislav Tauc之后，Denise与我于1960年5月来到了维也纳，我打算带她逛逛我出生的城市。这也是我自1939年4月离开后第一次回到这里。我们在美丽的环城路上散步，这也是集聚了全市主要建筑的林荫大道，歌剧院、大学、议会等都在这儿。我们还饶有兴致地参观了艺术历史博物馆。它是一幢有着美丽大理石台阶的巴洛克建筑，里面陈列着哈布斯堡王朝（Hapsburg）的顶级艺术品。最值得一提的是这个博物馆的一间屋子，里面陈列着艺术大师老布鲁盖尔（Pieter Bruegel the Elder）的关于一年四季的画作。我们还参观了美景宫（Oberes Belvedere），瞻仰了世界上最优秀的澳大利亚表现主义画家Klimt、Kokoschka以及Schiele，这三位现代画家在我同时代的大部分维也纳艺术爱好者心目中具有不可磨灭的印象。

最为重要的是，我们还去了Severingasse大街8号，即我当年的家。现在那里住着一位年轻的女士与她的丈夫。她允许我们进去参观了一下。尽管事实上依照法律这所房子仍然是属于我们家的，因为我们从来没有卖过它，但我还是没有与这位好人提起这件事。我们只呆了一小会儿，但对我来说已经足够长，我很惊讶这所房子竟然这么小。许多年以前曾经在我九岁生日时，我操纵着蓝色闪亮的遥控车在起居室与餐厅里玩。但我还是惊讶地发现实际上房子真是太小了，都是记忆失真搞的鬼。然后我们步行去Schulgasse看了看我的小学，却发现那儿现在已经是一个政府机关了。整个在我童年的印象中有点像徒步旅行一样远的步行，才只用了我们5分钟。同样的距离可以到达位于Kutschkergasse我父亲商店的旧址。

当Denise和我站在商店的街对面，而我则指给她看商店的所在时，一位老人走近说："你一定是Hermann Kandel的儿子!"

我愣住了，问他是怎样猜到的，因为我父亲自离开后就没有再回来过，而我当年离开时还仅仅是一个孩子。他说他就住在离这儿不远处，"你看起来太像你父亲了。"他与我都没有勇气讨论这些年所发生的事。现在回想起来，我很后悔当时没有与他好好攀谈。

整个参观旧居的过程让我感触颇深。Denise也觉得很有意思。但她后来告诉我说，如果不是因为对于维也纳一直深深地着迷与热爱，她也许会觉得这个城市与巴黎相比了无趣味。她的评价使我想起了我们的交往初期，Denise第一次邀请我去她母亲家吃晚饭的情景。与我们一起进餐的还有Denise那位让人印象深刻的姨妈Sonia，一位高大、智慧有力但又桀骜不驯的女士，她当时正为联合国工作，第二次世界大战以前曾经是法国共产党的秘书。

当我们坐下喝餐前酒时，她转向我，带着她那浓重的法国口音，审讯般地问道："你从哪儿来？"

"维也纳"。我答道。

一点儿没有改变那有些傲慢的语气，她微微笑了，随后说道："很不

错。我们都称那儿是一小巴黎。”

一位曾经把我引入分子生物学领域的朋友Richard Axel，许多年以后准备首次访问维也纳。在我还没有来得及给他介绍维也纳之前，他的另外一个朋友已经对他说：“维也纳就是欧洲的费城。”

我十分清楚这些人并不真正理解维也纳，它曾经的壮观、它持久的美丽、它今日的自满以及潜在的反犹太倾向。

从维也纳回来后，我即在哈佛医学院的麻省心理健康中心（Massachusetts Mental Health Center）开始接受精神病实习医师的培训。实际上我曾经想要早一年开始培训，但是因为有关海马的研究工作进行得非常顺利，我给中心主任Jack Ewalt教授写信要求推迟一年。他很快回信答应我，可以按我所需要的推迟开始时间。在国家健康研究院的第三年还是非常重要的，不仅仅是与Alden的合作工作，而且还是我作为一位科学家逐渐成熟的过程。

因为这个很好的开端以及随后非常热情的相互通信，我在到达后立即访问了Ewalt。我问他是否可以给我一些空间以及一些必要的资源来建立一个实验室。突然间，气氛变了。就好像我在与另外一个完全不同的人在对话一样。他看了看我，然后指了指一堆简历，那是另外22位申请培训的实习医师简历，“你以为你是谁？是什么让你觉得你比其他人强呢？”

他的话及语气深深地刺痛了我。在哈佛读大学以及在纽约大学做医学生的那些年，还没有一位教授转经像这样对我说过话。我向他保证道，尽管我并不觉得我的临床技能要比其他人更突出，但是我确实有三年的科研经验，我不想丢掉这些。Ewalt只是让我先去病房照顾病人。

我疑惑而又沉丧地离开了他的办公室，接着，我也想过要转到波士顿的荣军医院（Veterans Administration Hospital）的实习医师培训项目中去。我的一位神经生物学家的朋友Jerry Lettvin，知道我这一情况后，力劝我到波士顿去，他说，“在麻省心理健康中心工作，就好像在一个旋涡里面游泳。事情不可能会有任何改变或者进展。”但无论如何，因为这儿的实习医师培训项目名气很大，我决定忍气吞声而留下来。

后来证明这是一个明智的决定。几天以后，我到街对面的医学院把我的情况向一位生理学教授Elwood Henneman介绍了一下。他在自己的实验室里为我提供了位置。几周后，Ewalt找到我说他征询了医学院的同事，包括Henneman和Kuffler，经过讨论大家都认为我是有潜力的，并且值得他们投入。“你需要什么呢？”他问道，“我应该怎样帮助你？”接着他为我在Henneman实验室安排好了我在整个两年培训阶段实验所必需的一切事项。

住院医师培训既使人兴奋又有一点儿让人失望。与我一起参加培训的医生们都非常出色，多年以后一直是我的朋友。他们中大部分人后来都成为学院派的精神病学家。其中包括Judy Livant Rappaport，一位有关儿童心理障碍的研究专家；Paul Wender，一位现代精神分裂症的基因学方面的学术带头人；Joseph Schildkraul，开发出第一个抑郁症的生

物模型；George Valliant，提出了一些躯体与精神疾病的易感因素；Alan Hobson与Ernst Hartmann，对于睡眠的研究做出了重要贡献；Tony Kris（Anna的哥哥），他是一位优秀的精神分析学家，写了一本非常有影响的有关移情本质的书。

这儿临床方面的指导也是非常出色的，尽管覆盖面有些狭窄。第一年，我们负责治疗需要进行住院治疗的病号，其中有一些是精神分裂症。我们只诊治数量有限的病号，有时会与一些非常严重的病号打交道，大概每周与他们见面两到三次，每次一小时。尽管并没有真正使他们的病情有所缓解，单单聆听他们的倾诉，我们就学习到了许多有关精神分裂症与抑郁症的知识。临床医院的院长Elvin Semrad和其他的指导专家侧重于精神分析的理论与实践。其中很少有人会以生物学的眼光来思考问题，更少有人熟悉心理药理学。他们中大部分人不鼓励我们阅读有关精神病及精神分析的文献，因为他们认为我们应该从我们的病人中而非书本里学习这些知识。当时流行的座右铭是“聆听病人，而非文献”。

从一定意义上来讲，这种观点是有道理的。我们的病人教给我们大量有关的重型精神疾病的临床动态发展方面的知识。我们首先学会的即是如何耐心而明智地聆听病人对我们诉说他们自己以及他们的生活。最为重要的是，我们学会了将病人作为具有不同的价值与不同的问题的个体来加以尊重。

但是我们对有关精神疾病的基本诊断依据与其生物学基础却近于一无所知。我们只是接受了精神疾病药物治疗的入门介绍。实际上，由于Semrad与其他指导者担心会影响心理治疗，并不提倡药物治疗。

针对此培训项目中的这一弱点，我与其他实习医师一起组织了一个讨论小组。我们一起讨论描述性的精神病学，每月都在Kris与Hartmann的住所里聚会，轮流报告各自准备的文献。我所报告的是一篇有关急性精神错乱（amentias）的文章，这类疾病通常在脑外伤与中毒后出现。在一些情况下，比如急性酒精中毒幻觉状态，病人精神错乱的表现与精神分裂症十分相似，但却是一个可逆的过程，在酒精中毒缓解时症状即会消失。我的观点是精神病性的反应其实并不是精神分裂症所特有的，它很可能是一些精神性疾病发展到末期的普遍表现。

在我们这批实习医师到来之前，中心还从来没有邀请过外面的演讲者来为医生们做报告。这也体现了哈佛与整个波士顿的刚愎自用。当时曾经流行一个有关波士顿保姆的玩笑，当别人问她是否会再旅行时，她回答道：“我为什么还要旅行？我已经在这儿（波士顿）了。”

Kris、Schildkraut与我开启了这一先例，我们组织研讨会，邀请了其他医院和研究所的医生与研究者。当我还在国家健康研究院的时候，我曾经为Seymour Kety的一个报告而着迷，他是国家心理健康研究所的前主任，曾经聘用了Marshall。他的报告是有关精神分裂症的基因方面的内容。我想我们也许可以用这个主题开始我们的系列报告。但是在1961年，我在整个波士顿都找不到一个既懂精神疾病又了解基因学的

人。我得知，哈佛大学的进化生物学家Ernst Mayr，曾经是已故的Franz Kallman的朋友，是一位精神分裂症基因学的专家。Mayr慷慨地同意来为我们做两场有关精神疾病基因学方面的演讲。

我在进入医学院之前对于精神分析的前景有着非常乐观的看法。现在有了国家健康研究院的经历之后，我不禁怀疑自己要成为一名精神分析学家的决心。我还是非常怀念在实验室里的时光。我渴望新的数据，渴望与其他科学家讨论新的发现。但最主要的是，我对于精神分析在精神分裂症治疗中的作用产生了怀疑。其实，甚至连弗洛伊德都不是十分肯定这一点。

那些日子，实习医师的工作并不是很辛苦，从早上8点到下午5点，偶尔在晚上与周末值班。因此我可以继续Felix Strumwasser建议我的那些有关下丘脑神经分泌细胞的研究。这些是大脑中很稀少的非典型细胞。它们看起来像神经元，但是与神经元通过突触连接向其他细胞传递信号不同，它们释放激素到血液中。一些文献表明抑郁症患者下丘脑的神经分泌细胞有损伤。我知道金鱼有非常大的神经分泌细胞。利用业余时间，我做了一系列原创性的实验，发现这些细胞也和其他神经元一样，产生动作电位并接收其他细胞的突触信号。Denise帮我架起了装金鱼的水槽，还为我用抹布与线圈钩子做了一个极好的捕鱼网。

我的研究直接地证明了释放激素的神经分泌细胞既有神经分泌功能又具有一般神经细胞的功能。它们具有神经细胞传递复杂信号的能力。对我至关重要的是，这些实验都是我在Henneman实验室的后屋里，趁别人都不在的时候，利用点滴时间独立完成的。完成这些实验后，我开始对于我自己的能力有了信心。由海马转向神经分泌细胞对我来说，并不都是陌生的。我在这儿所做的大部分事情其实在国家心理健康研究所都曾经做过。但这种有限的创造力爆发将会持续多长时间呢？我总是怀疑，我会江郎才尽。

然而这还并非我最为担心的事。在我们的儿子Pad于1961年3月出生以后，Denise与我之间经历了一场严重的危机，可以说是我们共同生活期间最为严重的一次。我认为我们一直关系和谐。她有力地支持我为自己的事业而奋斗，而她自己当时以博士后的身份在马萨诸塞心理健康中心，一个与心理健康有关的社会学家培训项目中工作。我们偶尔白天但通常是晚上见面。

一个星期天的下午，她突然出现在我的实验室，冲我发了脾气。将Paul抱在怀里，她尖叫道，“你不能够再这样下去了！你只想着你自己与你的工作！你一直忽略我们另外两个人!”

我愣住了，而且深感痛心。我的整个身心都被科学所占据，既享受它也在实验失败时担心它，但是它并没有令我开始忽略或者看轻Denise与Paul，更不至于减轻我对于他们的爱。对于如此严厉与突然的质问我既伤心又恼怒。我生气、不满，过了好多天才恢复。慢慢地我才想清楚，在Denise的眼中我的行为会是什么样子。因而，我决定多花一些时间在家陪她与Paul。

正是这次事件以及随后的一些事情，Denise成功地将我的注意力，由完全地为科学所占据转变为更多地放到我们的孩子们身上。对于Paul与我们生于1965年的女儿Minouche来说，我是一位慈爱而负责的父亲，尽管不是一位最理想的。我错过了Paul超过半数的棒球比赛，包括其中他打得最为精彩的一场。他的这一佳绩在我们的家庭里众所周知，直到今天我还后悔错过了那次机会。

在2004年逼进我75岁生日时，我们提前3个月庆祝，这样就可以在我们位于Cape Cod的夏日别墅中，与我们的儿女及孙子孙女们一起闭聚了。参加聚会的有Minouche与她丈夫Rick Sheinfeld，他们的孩子，5岁的Izzy与3岁的Maya；Paul与他妻子Emily，他们的两个女儿：12岁的Allsion与8岁的Libby。Minouche从耶鲁大学与哈佛法学院毕业，在旧金山的事务所从事有关妇女问题与妇女权利的工作。Rick是一位市政律师，主要致力于医院与健康问题。Paul在哈佛主修经济，而后到了哥伦比亚的商学院进修。他获得了Dreyfus基金。Emily从Bryn Mawr与Parson设计学院毕业后自己执掌一个设计公司。

在生日晚宴上，我举杯向我的孩子们、他们的配偶及他们的孩子们祝酒。我说我十分骄傲地看到我的孩子们都非常出色，同时他们身为父母也是十分的尽责，而我作为一个父亲，却顶多得分B+。最喜欢逗我的Minouche喊道：“真是分数膨胀！”

有一次Minouche与我谈到我的为父之道。“你是最棒的，爸爸，你使我觉得我可以做所有明智的事情。在我小的时候你经常读书给我听，总是十分关心我在中学、大学、法学院、甚至是现在的学习、工作以及我的思想。但是我不记得在小时候你是否曾经带我去看过医生！”

这一直是我的孩子们所不理解的，即我为什么对于科学有这样无休止的兴趣，为什么我对于它的投入从来没有极限。在我自己有意识的努力与Denise的帮助下，同时也是由于我对于自己更为实际的精神分析与时间规划，使我有可能负起为父的责任，同时有时间享受Minouche与Paul以及他们的孩子们所带给我的欢乐！

用更多的时间在家里陪Denise和Paul，也给我更多的时间来思考如何进一步地用海兔来研究学习。Alden Spencer和我一起发现了参与记忆存储的神经元与不参与记忆存储的神经元在基本特性上的几点不同。这些发现表明记忆并非由神经细胞本身的特点决定，而是与神经元之间的联结与它们如何加工所接收到信息有关。这使我想到在这样一个由行为介导的通路中，记忆很可能是由特定感觉刺激而引起突触强度变化的结果。

突触的某种变化可能对于学习有重要作用，这一基本观点其实是由Cajal于1894年提出的：

心理活动促进了相应脑区的细胞质内器官与神经系统的发展。这样一来，已存在的神经群之间的联结即可以因为其末端分支的增加而得到强化……但已存在的这种联结也可以因为新的神经组织的产生而得到强化……与扩展。

这一假说的现代版是由波兰神经心理学家Jerzy Kornorski于1948年提出的，他是巴甫洛夫的一名学生。他认为一个感觉刺激通常会导致神经系统的两种变化。第一种变化，他称之为兴奋性，通常发生在一个神经通路因为一种感觉刺激而产生一个或者几个动作电位之后。动作电位的发放短暂地增加了这些神经元再激起动作电位所需要的阈值，产生了所谓的不应期。另一种是更为有趣的变化，Kornorski称之为可塑性，或者是可塑性变化，他认为，这会导致“持久的功能性改变……特别会发生于接受适宜刺激的神经系统”。

某种神经系统的神经元具有高度的适应性与可塑性，因而或许可以由于其突触强度变化而引起永久性改变。我本人并不十分认同这一观点。有几个问题还在我的头脑中盘旋：这些变化是怎样发生的？Eccles曾经非常热衷于过度使用而导致突触变化的可能性，然而当他验证这一观点时，他发现这些变化其实只能持续很短的一段时间。“不幸的是他写道，“目前还无法用实验来证实过度使用会导致突触效能产生持久的变化。”我认为，与学习有关的突触变化一定是能够持续很长时间的那种——在极端的情况下，甚至是持续于动物体的整个生命过程。现在我醒悟到巴甫洛夫之所以如此成功地复制了学习，是因为他所使用的那种简单模式的感觉刺激，引发了适于产生突触传递长期改变的某种激活模式。这一想法令我非常入迷。但是应该怎样研究它呢？我又应该如何引发这种适合的激活模式呢？

经过进一步深入思考，我决定就用巴普洛夫在他的学习实验中所使用的感觉刺激模式来刺激海兔的神经细胞。即使是以人工的方法引发，这种激活模式也许可以揭示一些有关突触长期可塑性变化的本质。

随着对于这一问题的进一步深入研究，我意识到其实应该修正Cajal的理论，即学习改变了神经元之间突触联结的强度。Cajal认为学习只是一个简单的过程。基于我对于巴普洛夫的行为学研究以及后来Milner的认知心理学研究的知识，由不同模式与组合的刺激所引发的不同形式学习，其实会产生两种不同形式的记忆存储。

因而我从如下一些方面扩展了Cajal的观点。假设不同种类的学习会产生不同模式的神经活动，而每种模式的活动则以各自不同的方式改变了突触连接强度。当这种变化一直持续下去，其结果就是记忆存储。

修正Cajal的理论之后，我即开始思考如何将巴普洛夫的行为学实验方案转化为生物学研究方案。毕竟，由巴甫洛夫所描述的三种不同的学习方案——习惯化、敏感化和经典条件反射，其实本质上是一系列的有关某种感觉刺激应该如何呈现，是独自还是与其他感觉刺激联合而产生学习的。我的生物学实验应该决定是否巴普洛夫的三种学习所包含的不同种类的刺激，可以产生不同形式的突触可塑性变化。

以习惯化为例，当给一个动物反复呈现一种弱的或者是中性的感觉刺激时，它即学习到这一感觉刺激并不重要，从而开始忽略这一刺激。而当一种刺激强度很大，动物会学习到这一刺激是危险的，从而习得了强化防御反应，准备撤退和逃避；甚至于其后所呈现的一个无害刺激也

会引发一个增强了的防御反应。当中性刺激与具有潜在危险性的刺激配对出现时，就像在经典条件反射当中一样，动物即学会对中性刺激产生类似于危险刺激的反应。

我想我也许可能在海兔的神经通路中引发这三种在动物身上所引发的不同种类的学习。因此我就可以搞清引发不同种类学习的刺激模式是如何改变突触联结的。我称这种方法为学习的神经学类似物。

这一想法是受到一篇实验报告的启发，当时我正在考虑如何开始有关海兔的实验。1961年，密歇根大学的Robert Doty在经典条件反射方面获得了一个重要的发现。他用一个弱的电刺激刺激狗的视皮层，发现可以引发视皮层的神经元产生电活动，但狗却没有运动。在对于狗的运动区所施加的一个电刺激使狗爪产生了运动。在将这两个电刺激配对数次后，单独的弱电刺激即可以引发狗爪的运动。Doty消楚地表明脑的经典条件反射并不需要动机，它只需要两个刺激的配对。

这是学习的还原论方法向前迈进的一大步，但是我所想做的学习的神经学类似物则需要另外的两步。首先，取而代之整个动物，我将取出神经系统，研究其中一个单独的神经节，大约有2000个神经元。其次，我会从整个神经节中选择一个单独的神经细胞，一个靶细胞。然后我会给由海兔躯体表面感觉神经元发出与靶细胞联结的特定轴突束，施加以导致不同形式学习的不同模式电脉冲。

为了模拟习惯化，我会对这一神经通路施加重复的弱电脉冲。为了模拟敏感化，我会以更强的脉冲刺激另外一个神经通路，一次或者多次后，再看它是如何影响靶细胞对于第一个神经通路中弱刺激的反应的。我会将第二个神经通路中所用的强刺激与第一个神经通路中所用的弱刺激配对，使强刺激总是紧跟着弱刺激，从而使其与弱刺激产生关联。这样，我即可以弄明白这三种不同模式的刺激是否改变了靶细胞的突触联结以及究竟是如何改变。对应于三种不同模式电刺激的突触强度不同的改变，即是海兔的神经系统对于三种不同学习的突触变化的生物学模型。

我要用这种神经类似物来回答几个重要问题：模拟三种主要学习实验中感觉刺激不同模式的电刺激是如何改变突触的？在经典条件反射当中，即当施于一条神经通路中的弱刺激后立即呈现另外一条神经通路的强刺激，因而弱刺激可以预期强刺激时，突触是如何被调节的？

为了回答这一问题，我于1962年1月向国家健康研究院申请了博士后的奖学金，以在Tauc的实验室专注于这一工作。我的具体的研究目的是：

研究电生理条件反射的细胞学机制以及简单神经网络中的突触功效的细胞学机制……这一探索性的研究将尝试着发展研究简单条件反射的方法以及分析这一过程中的神经机制……长期目标即是在尽可能小的神经群当中“捕捉”一个条件反应，从而可能对于参与细胞的活性进行多个微电极的研究。

我是以下面的话结束申请报告的：

这一研究的最突出的假设即是：整个神经系统的最基本单元都具有对于条件化反应进行可塑性变化的潜能，这也是复杂或者简单神经系统天生的和最为基本的特性。

我于是开始验证以下的观点：学习与记忆的细胞学机制极有可能在进化当中被保留下来，因此即使用人工模式的刺激也可以在简单动物身上发现这些机制。

德国作曲家Richard Strauss认为他经常在与妻子争吵后写出最好的曲子。而对我来说并不经常是这样。但是Denise要我多花时间陪她与Paul，实际上真的是让我停下来进行了思考。从这件事情上，我学到了努力而艰苦的思考，特别是那种可以产生有效想法的思考，实际上比只是更多地做实验更有价值。后来我又看到了Max Perutz（一位生于维也纳的英国结构生物学家）对于Jim Watson的评论："Jim从来不将深入思索与刻苦工作混淆。"

1962年9月，带着国家健康研究院提供的每年一万美元的奖学金，Denise、Paul和我一起来到了巴黎，开始了为期14个月的节俭度日。

第三卷

即将结束的这个世纪是核酸和蛋白的世纪。下个世纪人们将更加关注记忆和欲望。科学家们能够回答自己提出的问题吗？

——Francois Jacob，《关于蝇、鼠和人》

（Of Flies，Mice and Men，1998）

第11章 突触联系的强化

在巴黎的日子很美妙，Denise、Paul和我养成了周末外出散步的习惯，这让我们感到不虚此行。另外，我很高兴能重新成为全职科学家。Tauc和我在研究兴趣和能力方向都是互补的，对我来说，他无疑是一位绝佳的合作者。除了整日在家摆弄海兔（Aplysia）外，Tauc还接受过物理学和生物物理学方向的训练。这两个领域都属于细胞生理学的基础。而我在这些方面的背景知识不是很强，后来倒是从Tauc那里学到不少。



图11.1 Ladislav Tauc（1925-1999），海兔研究先驱人物。1962-1963年，我曾和他在法国的巴黎和Arcachon共事过14个月。（摘自《行为的细胞基础》,1976.）

Tauc（图11.1）出生在捷克斯洛伐克，博士学位论文研究的是大植物细胞的电生理特性。这些植物细胞的静息电位和动作电位与神经细胞

的电位相似。他将博士期间的兴趣带到对海兔的研究中，研究其腹神经节中个头最大的细胞（也就是后来我称之为R2细胞），试图阐明这种神经元中动作电位发生的部位。他关注神经细胞的生理物理学属性，却不怎么研究神经回路和动物行为，也不太思考哺乳动物的学习和记忆问题。然而，他不关心的问题恰恰是长期萦绕在我脑海中的问题。

我与许多人一样，都有不错的博士后经历。前辈的研究背景和经验使我获益匪浅，不仅如此，我还学会了聪明地利用自己的特长为大家共有的事业做贡献。起先，Tauc有点怀疑我利用海兔从分子水平上研究学习的想法。但他最后还是转变了看法，对我提出的在海兔的腹神经节单个细胞中模拟学习的研究计划表示出了热情。

按原定计划，我将含有约2000个神经细胞的腹神经节分离出来，置于一个充满通气海水的小容器中。然后，我将微电极插入到一个神经细胞（通常是R2）中，记录该细胞对一系列刺激的反应。参考巴甫洛夫用狗做的实验研究，我设计了三种形式的刺激，分别用来模拟三种类型的学习：习惯化、敏感化和经典条件反射。面临威胁性或负性刺激，动物会产生某些特定的反应方式，通过经典条件反射，动物能学会以同样的方式对中性刺激产生反应。也就是说，经典条件反射使两类刺激产生了联系。通过习惯化和敏感化，动物也能学会对某刺激产生反应，但这两类学习不需要在不同的刺激间建立联系。事实证明，我们的实验比预想的还要理想。

习惯化是最简单的学习形式，通过习惯化，动物学会识别无害的刺激，这样就能在确保自己安全的情况下对它们置之不理。起先，当动物听到一个突然发生的声音时，它会产生反应。这个声音刺激诱发了动物自主神经系统内的一系列防御性变化，包括瞳孔扩大、心率变快以及呼吸加速等（图11.2）。如果反复向动物呈现这个刺激，动物最终会了解到，这个刺激实际上是无足轻重的，可以不加理会。再向它呈现这个刺激时，它的瞳孔不再扩大，心跳也不再加速[29]。如果停止向动物呈现该刺激，经过一段时间后，动物又会对其产生反应。

习惯化使人们能够在相对嘈杂的环境中工作。这种学习使我们对钟表的声音以及心跳、胃蠕动等躯体感觉习以为常。因此，这些感觉只有在极少数情况下才能进入到我们的意识中。从这个意义上说，习惯化是学习识别反复发生的无害刺激的过程。

习惯化的另一个作用是，它消除了不必要的或过激的防御反应。这点可以从下面的寓言中看出（在此先向伊索道歉）：

狐狸从未见过乌龟。它在森林里第一次见到乌龟时简直都要吓死了。第二次看到乌龟时，它仍然很警觉，但没有上次那么害怕了。第三次，它居然敢走上前去跟乌龟搭话了。

消除无用反应使动物的行为不再漫无目的。未成年动物对多种非威胁刺激产生逃跑反应。一旦它们习惯了这些刺激，便不再逃跑，从而更好地将行为集中在有意义的刺激上，比如新异刺激和与享乐或危险有关的刺激。因此，习惯化对知觉组织很重要。

习惯化不只局限于逃跑反应：性活动也有习惯化现象。当雄鼠遇到一只雌鼠后，在最初的一到两个小时内，它们可以交配六到七次。但是在以后的30分钟或更长时间内，雄鼠不再对性活动有兴趣，交配频率明显下降。请注意，这种现象是习惯化，而不是疲劳造成的。因为如果这只雄鼠面临一只新的雌鼠，交配活动将再度活跃。

习惯化还可以作为一种测量工具，我们可以借助它判断个体对物体的熟悉程度。

因为它非常简单，现在已经成为研究婴儿视知觉和记忆发展必不可少的手段之一。看到新异图像后，婴儿的特征性反应是瞳孔扩大、心跳和呼吸加速。如果反复向婴儿呈现同样的图像，这些特征性反应就消失了。比如，反复对婴儿呈现一个圆形后，他对此变得毫无兴趣了。但如果向这名婴儿呈现一个正方形，他的瞳孔又会扩大，心率和呼吸也会加速，说明婴儿能够区分这两种图形。

我成功地用海兔腹神经作细胞建立了习惯化模型。我在一束通往R2细胞的神经轴突上施加一个弱电流，然后重复该电刺激10次。我发现，随着重复次数的增加，细胞产生的突触电位逐渐减小。重复道到第10次时，反应强度已减弱至原来的1/20。这种现象与反复向动物呈现中性刺激的结果十分类似（图11.2）。我把这个过程称为同突触抑制（homosynaplic depression）：突触反应强度下降，故称“抑制”；抑制发生在同一个神经通道上，故称“同突触”（homo）在拉丁文中意为“同样的”）。停止刺激10或15分钟后，当我重新施加刺激时，细胞反应恢复到了接近最初的水平。我称这个过程为复原（recovery）。

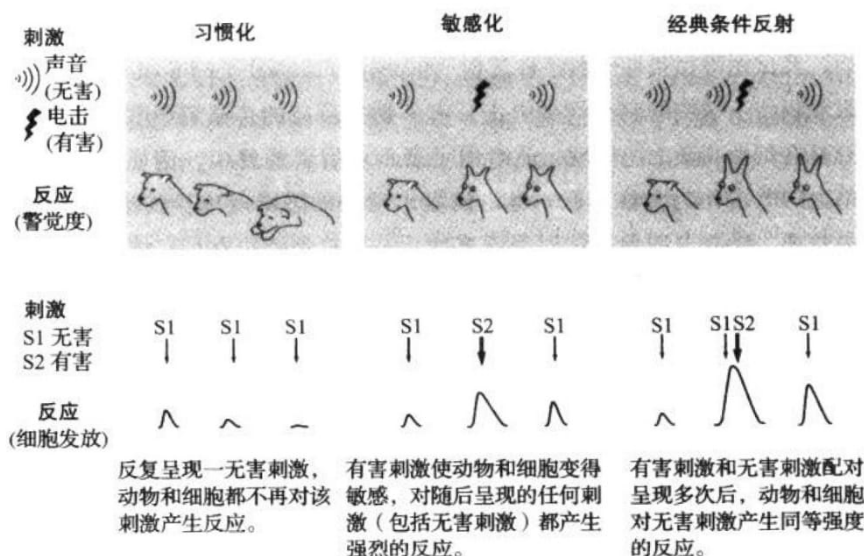


图11.2 三种内隐学习。在动物（上图）和单神经（下图1中都存在着习惯化、敏感化和经典条件反射三种学习模式。

习惯化是教动物会忽略某刺激，与之相反，敏感化是一种恐惧习得

形式：威胁刺激发生后，动物立即变得敏感，对几乎一切刺激都投入更多的注意，并产生更强的反应。例如，向动物足部施加电击后的短时间内，动物对铃声、音调或轻柔的触摸等刺激都表现出过激的退缩缩和逃跑反应。

像习惯化一样，在人类身上也常能够观察到敏感化的现象。比如，大多数人对枪声敏感，听到枪声后产生过激反应。具体表现是，枪响后听到其他声音或感觉肩膀被触碰时，人很可能会跳起来。Konmd Lorenz致力于在低等动物身上研究这种习得的唤醒形式：“一只蚯蚓刚刚从鸟嘴下脱身……降低反应阈值是十分明智的，因为那只鸟极有可能在随后的几秒钟内还在附近逗留。”

我沿用研究习惯化的方法在R2细胞的神经通道上建立敏感化模型。首先，我在一条神经通道上呈现一个或两个弱的电刺激，将诱发出来的突触电位作为实验的基线。然后，我在另外一条通往R2细胞的神经通道上施加一组强刺激（根据不利或有害的刺激设计其强度）。这时，当我再刺激第一条神经通道时，突触反应大幅度增加，提示该通路的突触联系被增强了。我称这个过程为异突触易化（heterosynaptic facilitation）：突触联系强度增加，故称“易化”，强刺激另一条神经通道导致第一条神经通道反应增强，故称“异突触”（hetero在拉丁文中意为“不同的”）。第一条神经通道反应的增强只与另一条神经通道上的强刺激有关，与任何成对出现的刺激无关。因此，它类似于行为的敏感化，是一种非关联性学习形式。

最后，我试图模拟负性经典条件反射（aversive classical conditioning）。这种经典条件反射教动物将不愉快的刺激（如电击）和不诱发反应的普通刺激联系起来。中性刺激必须总是在负性刺激之前呈现，前者似乎预示着后者的发生。例如，巴甫洛夫用施加在狗爪上的电击作为负性刺激。电击诱发出动物的恐惧反应：狗抬起腿并向后缩。巴甫洛夫发现，将电击和铃声配对呈现多次后——总是铃声在前，电击在后——狗听到铃声就会缩腿，即使在没有电击的情况下也是如此。因此，负性经典条件反射是一种关联性恐惧习得形式（图11.2）。

负性经典条件反射和敏感化的类似之处在于，一个感觉通路的活动增强了另一个感觉通路的活动。然而，二者是不同的，它们的不同点表现在以下两个方面。首先，经典条件反射使一对相继发生的刺激形成联系。其次，经典条件反射只增强动物对某一个中性刺激的反应，而敏感化使动物对整个环境的反应增强。

我用海兔进行了负性经典条件反射实验。我将一条神经通道上的弱刺激和另一条神经通道上的强刺激配对并反复呈现。弱刺激总是在前，充当强刺激的预警信号。这个过程极大限度地增强了细胞对弱刺激的反应；另外，细胞反应的增强程度远大于敏感化实验中观察到的细胞反应增强程度（图11.2）。多出来的这部分增强绝对与弱刺激出现的时间有关，也就是说，它总是刚好在强刺激之前出现。

上述实验证实了我的预想——仿照行为研究中诱发学习的刺激组合

模式来设计电刺激，通过这种方式，能够改变神经细胞之间的联系强度。这些实验清楚地表明，突触强度不是一成不变的——它能够被多种刺激组合形式改变。具体地讲，模拟敏感化和负性经典条件反射的刺激组合形式强化突触联系，而模拟习惯化的刺激组合形式减弱突触联系。

就这样，Tauc和我发现了两条重要原则。首先，借鉴训练动物获得习得行为的方案，可以通过不同的刺激组合形式改变神经细胞间的突触联系强度，持续时间可达数分钟。其次，也是更重要的一点，同一个突触的强度可以被不同组合形式的刺激强化或减弱。这些发现促使Tauc和我写了发表在《生理学杂志》上的那篇文章：

通过一个模仿行为学条件范式的实验流程，神经细胞间的联系强度被改变，持续时间达半小时以上。该事实提示，与突触强度有关的一系列变化可能是活体动物中某些简单信息储存形式的基础。

让我们感触最深的是，突触强度这么容易被不同的刺激组合形式改变。也许突触可塑性正是建立在化学突触的实质，也就是它的分子构建上。从更宽泛的角度看，我们的研究结果提示，大脑内各神经回路的信息流能够被学习调控。我们不知道在活体动物中突触可塑性是否是学习的要素，但无论如何，我们的结果提供了一种非常值得继续探索的可能性。

海兔不只是一个极好的实验对象，它同时也是一种令人愉快的实验动物。我们的出发点本来只是找到一个合适的实验动物，结果它却承担起一系列的科研重任。此外，海兔很大（特别是R2细胞，直径达1毫米，裸眼可见），对实验条件的要求不像海马那么高。

用海兔做实验比较轻松。因为将小电极放到那么巨大的细胞里对细胞本身不构成多大伤害，连续记录R2细胞5到10个小时都没什么问题。我可以停下来去吃午饭，回来的时候这些细胞往往还是非常健康的，可以保证我继续做实验。相比之下，Alden和我用海马锥体细胞做实验的日子真是太辛苦了，为了记录到一个到30分钟的反应，我们在实验室里度过了不知道多少个夜晚。一个典型的海兔实验在6到8个小时内就能完成，所以实验给我们带来了巨大的乐趣。

说到乐趣，我想起Bernard　Karts讲的一个故事。故事的主人公是Kartz在伦敦大学学院（UCL）的导师，伟大的生理学家A.V.Hill。那是在1924年Hill初次访美时发生的事，其时他刚刚凭借对肌肉收缩机制的研究获得诺贝尔奖，获奖时只有36岁。在一个科学会议上，Hill报告了自己的工作。在报告接近尾声时，一位老者举手提问，问Hill他的研究有什么实际应用。

Hill本想举例说明，许多科学实验原本都只是为了满足研究者的好奇心而进行的，可是后来人们从这些研究成果里获得了巨大的好处。但是，他并没有为此多费口舌，只是笑了笑，说道："说老实话，先生，我们不是为了有用才做这个事，我们是为了乐趣。"

从个人的角度，这些研究使我建立了作为独立科学家从事工作的信心。我刚到实验室时，跟别的博士后谈论学习和学习模型只能使他们目

光涣散，神游大外。这不能怪他们，在1962年，与大多数分子神经生理学家谈论学习都有点对牛弹琴的感觉。当然，在我离开实验室的时候，情况就不同了，我已经能在研讨会上跟他们探讨这些话题了。

同时，我觉得自己正在创造一种科研风格。尽管我仍然感到自己在某些领域的训练比较欠缺，但我在探索科研问题时已经是相当大胆了。我做自己认为有趣且重要的实验。我听到了自己的声音，就好像作家写出了一连串好故事后的感觉一样。这些研究发现给我带来了自信，我感觉自己能够在科学上有所作为。与Tauc共事之后，我再没经历过那种因灵感耗竭带来的恐惧。尽管有时难免悲观沮丧，但我相信，只要好好阅读文献、去实验室分析数据、并与学生和博士后们多讨论讨论，我总能获得一些想法。然后，我会反反复复地讨论这些新想法。当我准备着手解决下个问题时，我会进行大量的阅读。

当我决定采用海兔做研究时，我学会了相信自己的直觉，也就是跟着感觉走。成熟的科学家需要具备许多品质，品位可以说是其中最重要的一项了。就像欣赏艺术品、音乐、美食和美酒一样，搞科学也要有品位。你要学会分辨重要的和不重要的科学问题。我能感觉到自己品位的提升，我已经学会辨别有趣的问题和无趣的问题——在有趣的事情中，我又能分辨出哪些是可行的。

除科学带来的愉悦外，对Denise和我来说，在法国的14个月是一段减压时期。我们太喜欢巴黎了，反正海兔实验不是那么难做，我们索性利用闲暇时间到巴黎和周边地区参观。这段时间里，我基本周末不加班，而且每晚七点都准时回家吃饭。多年来我几乎没有过这样的日子。我们开始定期地逛画廊和美术馆。在这里，我们采购了人生中第一批艺术收藏品。为此，我们的经济状况经常陷入窘境。有一件艺术品是阿尔萨斯艺术家Claude Weisbuch的自画像，那时他刚刚获得年度最佳青年画家奖。他的笔触快且神经质，容易让人联系到Kokoschka。我们还买到了Akim Tanaka的油画《母与子》。我们最大的一笔投资，是毕加索描述自己和模特们的一幅精美蚀刻画，Vollard Suite[30]编号S2号，1934年出版。在这幅画上，毕加索用不同的风格描绘了4个女人。Denise说，她能够认出画中的三个女人：Olga Koklova、Sarah Murphy和Marie-Therese Walter。她们都曾经是毕加索生命中重要的女人。直到现在，我们还很喜欢欣赏这三幅作品。

Tauc使用法国种的海兔，它们来自于大西洋。由于海兔的来源不是很稳定，我们很难在巴黎获得实验动物。为此，我们在波尔多附近的度假胜地Arcachon度过了1962年和1963年的秋天。我的实验大多是在Arcachon完成的，我把数据带到巴黎去分析。在巴黎，我也用陆地蜗牛做些工作。

似乎在Arcachon呆上个把月还算不上真正的度假。Tauc、他实验室的成员以及所有的法国人都考虑在八月出去度假。我们也入乡随俗，在地中海沿岸一个叫做Marinadi Pietra Santa的意大利小镇上租了一所房子，这个地方距佛罗伦萨只有一个半小时的路程。我们每周都要去佛罗伦萨三到四次。在其他的假期里，我们也没闲着。我们去了巴黎附近的

凡尔赛，还去了南部的卡奥尔（Cahors），参观了战争期间Denise藏身的女修道院。

在卡奥尔，我们遇到了一位记得Denise的修女。她保留了一些图片，其中一幅是描绘当时的宿舍的：屋子的两边都整齐地码放着10张小帆布床。还有一张Denise和其他同班女孩的合影照。修女指若其中一个女孩说，她和Denise一样，也是犹太人，但是Denise和她都不知道班里还有除自己以外的其他犹太人。为了保护她们，所有的学生都不知道其他人的身份。院长偷偷地领每个犹太孩子去看一条秘密地道，一旦盖世太保来搜查，这些犹太学生就能利用这条地道逃跑。

距卡奥尔20英里[31]左右，有个很小的村庄，当地居民只有200人左右。在这里，我们拜访了面包师Alfred Aymard和他的妻子Louise，他们一家曾在战争期间庇护过Denise的兄弟Jean-Claude。那天是我们在法国度过的最难忘的日子之一。Aymard是共产党员，保护Jean-Claude的初衷并不是喜欢犹太人，而是因为他恨纳粹。几个月后，他逐渐喜欢上了Jean-Claude，战争结束时甚至舍不得让他走。Bystryns一家感觉到了这一点，因此，在战后数年的暑假里，都要过来看望Aymard和他的妻子。

Aymard坚持留我们过夜。他近来患了中风，讲话很慢，左侧躯体偏瘫了。但这些并不影响他的心情，他很快乐，而且特别慷慨。他将自己的卧室打扫干净，让我们住，还特意拉了一根电线进来，说晚上能更亮一些。尽管我们再三推辞，他们夫妇俩还是坚持让我们睡卧室，说客人就应该住最好的房间。他们却睡在了厨房。为了报答他的这番心意，我们在晚餐的时候讲了好多Jean-Claude的故事。17年过去了，Aymard依然很想念他。

还有一次令我和Denise难忘的旅行。我们去了有着中世纪城墙的法国南部城市Carcassonne，并在那儿过了夜。到Carcassonne的时候天色已经很晚了，几乎找不到住处了。还好，我们最后找到了一家小旅馆。但是，旅馆的房间里没有分开的床，只有一张特别大的床。我们让Paul睡在中间。换好睡衣后，Denise和我分别在Paul的两边躺了下来。由于已经习惯了独睡，Paul不高兴地叫嚷，表示抗议。我们试图让他平静下来，但不管用。于是，我们索性睡到了床两边的地板上，把床让给他一个人睡。短暂的平静过后，我们发现，躺在地上根本睡不着。因此，我们决定不再向Paul妥协，态度来了一个180度的大转弯，从循循善诱的家长一下子变成了严厉的管教者。我们回到床上，而且坚决不下来。几分钟后，我们三个人都平静下来，成功地入睡了。

住在法国让我有机会经常见到我哥哥Lewis。1939年，也就是我们家从维也纳搬到纽约那年，他14岁。在学校里，他一直是学习尖子。当时我爸爸的收入很少，而且经济大萧条期还没过去，尽管哥哥在学术上有抱负，但他觉得自己应该承担起一部分养家的责任。所以他并没有接受学术课程教育，而是去纽约高中学了贸易专业，希望做个出版商。之所以想从事出版业，是因为他太喜欢书籍了。在中学阶段以及在布鲁克林大学的头两年中，他一直兼职为一位出版商做事。他用打工赚到的钱

补贴家用。另外，我哥哥看瓦格纳的歌剧上瘾，这份差事使他能拿出一点钱来买站票看戏，满足自己的嗜好。19岁时，他参军了，并被派遣到欧洲作战。在阿登战役[32]，也就是纳粹德国发动的最后一次主动进攻战中，Lewis被炮弹片击中而负了伤。

就在光荣退伍前，Lewis加入了后备役，并升为上尉。根据退伍军人法案（G.I.Bill）规定的条件，所有服役者都有机会免费上大学。Lewis回到布鲁克林大学，继续学习工程学和德国文学。毕业后不久，他娶了Elise Wolfer，一个他在大学里认识的维也纳移民。后来，他参加了布朗大学办的德语研究生课程班。1952年，他开始做博士论文，论文内容涉及语言学和中高地德语（Middle High German）。这期间正值朝鲜战争，Lewis接到了到美国驻巴黎使馆工作的委任状。他接受了任命。1953年，他和Elise赴法之前，曾驱车到纽约看望家人。有一天，他们在外面吃晚餐的时候，有人砸了他们的汽车，偷了他们的东西，其中包括Lewis的研究笔记和论文草稿。这对Lewis来说是个很大的损失。起先，他试图把工作重新写出来，但最终没能实现。

在大使馆工作期间，Lewis又接受了另外一个委任，到Bar-le-Duc的美国空军基地作审计官。他渐渐爱上了法国的生活。随着5个孩子的出生，他的家庭不断地扩充。这些原因使他放弃了重返学术界的打算。他决定留在法国，做一名葡萄酒和奶酪鉴赏家。

Billy是Lewis夫妇最小的孩子，1961年出生。生后不久，Billy就因为感染发起了高烧。Elise吓坏了。她和Lewis有一位朋友在基地做施洗牧师，这位朋友的传教使Elise对基督教产生了兴趣。她发誓，如果Billy的病能好，她就承认基督的力量，转信基督教。Billy活了下来，所以Elise真的转信基督教了。

当Lewis打电话告诉家里人这件事时，我母亲一点也不欣赏Elise追求信仰的动机，甚至非常失望。对她来说，这不仅仅是接不接受非犹太儿媳的问题。我和Lewis都跟非犹太女子有过交往，母亲已经做好了迎娶非犹太儿媳的心理准备。但是Elise的情况不太一样，她本来就是犹太人。她生在维也纳，在反犹太运动中幸存下来，现在却遗弃了犹太教。犹太人为什么而战？我母亲的答案是：除了延续犹太文化以外，还能为什么。她认为，犹太教的主旨在于社会和精神财富，而上帝的概念倒在其次。母亲总是忍不住拿Denise的妈妈对比Elise。为使Denise能够继承犹太文化和历史，她妈妈即使牺牲心灵的宁静和女儿的安全也在所不惜。

Elise和我比较谈得来，尽管如此，她也不跟我讨论信仰问题和她对精神价值的追求。我不明白到底是什么原因让她发生了如此巨大的变化，我担心Billy的降生可能给Elise带来了某种心理危机，比如产后抑郁什么的。劝说失败后，我母亲干脆飞到Bar-le-Duc，与Lewis和Elise度过了两个星期的时间，但她最终也没能说服Elise。

在法国逗留期间，Denise、Paul和我去过Bar-le-Duc好几次。Elise、Lewis和他们的孩子也来巴黎看过我们。这让我们有机会以闲聊

的方式讨论Elise的新信仰。渐渐地，我了解到，她的确是在寻找一种更深的信仰。Elise把几个孩子的宗教信仰都转成基督教了，这让我母亲万分失望与震惊。Lewis自己虽然没有改变信仰，却也不干涉家人。

到了1965年，Lewis和Elise急切地想回国抚养子女。Lewis打算调到宾夕法尼亚州Tobyhanna的一个空军基地去。两年后，他得到了纽约城健康与医院管理局的一个管理位置。借此机会，他在纽约与我们的父母度过了整整一个星期，然后去Tobyhanna过周末。与此同时，Elise从一名施洗者变成了卫理公会派教徒。在随后的十年内，她不懈地追求自己的信仰，并成为一名长老教会员。一次开玩笑时，我预言她能成为罗马天主教徒，最后还真的被我说中了。

回顾Elise追求信仰的历程，她似乎在不断追求更庞大的组织结构和更多的安全感。似乎受过惊吓的人才喜欢这样做，但愿基督教能够包容并消化他们的恐惧。Elise可能受过惊吓，但我显然不是这样的。我对她的转变感到吃惊，对她改变孩子信仰的事情甚至有些失望。无论如何，我上过犹太学校，知道宗教信仰对个人来说意味着什么，尽管这种认识并不是很清晰。

更重要的是，我清楚地知道，每个人都背负着自己的历史、自己的问题和自己的心魔，既往的经历和恐惧深刻地影响着我们的行动。住在法国的这段时间是我1939年离开维也纳后第一次长时间在欧洲逗留。在此期间，我意识到了自己的心魔，多产的科研工作和愉快的文化之旅都没能使我克服它。巨大的孤独感不时降临，法国的社会和科学界等级森严，我只是最底层的一个无名小科学家。

离开巴黎的前一年，我曾安排Tauc到波士顿做一个系列研讨会。我邀请他来我家，并为他举办了一个接风晚宴。但回到法国后，我又不得不面对那里的等级制度。在法国，Tauc和研究所里其他年长的人从不邀请我们这些博士后到他们家里玩儿，也不和我们进行其他社交活动。此外，我还感受到有些许反犹太情结——特别是从实验室的技术人员和秘书那里。说实话，自从逃出维也纳后我还真没再体验过这种感觉。跟Tauc的技师Claude Ray聊天的时候，我第一次察觉了这种情结。我说自己是犹太人，他马上流露出难以置信的表情，坚持说我看起来不像犹太人。我重申了自己的犹太身份，他马上问我，是否参加了国际犹太组织策划控制全世界的阴谋。后来，我跟Tauc谈到了这次不寻常的对话，Tauc说，这种偏见在法国劳工阶层中相当普遍。这件事情让我想到了Elise，她离开美国后是不是也遭遇了类似的反犹太情结呢？或许这就她的心魔吧！

1969年，Lewis患了肾癌，不得不开刀切除肿瘤。手术很成功，恢复后几乎看不出他曾经患过癌症。然而，20年后，癌症在没有任何征兆的情况下复发了，还要了他的命。去世那年Lewis只有57岁。哥哥死后，我和Elise及他的孩子们还保持联系，但往来已经不像以前那么频繁了。现在我们见面的时间间隔，不是以周或月为单位，而是以年为单位了。

我哥哥对我的影响如此巨大，时至今日仍未消失。我对巴赫、莫扎特、贝多芬以及所有古典音乐的热爱，还有瓦格纳的歌剧以及我探索新事物的热情，无一不与他有关。上了年纪后，我开始能够体验味觉带来的愉悦，喜欢鉴赏美酒和美食，Lewis在我身上下的工夫还算没白费。

1963年10月，就在我离开巴黎之前，Tauc和我从收音机里听到一个振奋人心的消息：Hodgkin、Huxley和Eccles获得了诺贝尔生理学或医学奖。我们兴奋得发抖，因为这意味着我们的研究领域得到了认可，这个领域最优秀的人得到了应得的荣誉。我忍不住跟Tauc说，我认为学习真的是个重要的科学问题，但现在没什么人在搞，谁解决了这个问题，谁就有可能获得诺贝尔奖。

第12章 神经生物和行为学中心

在Tauc的实验室里度过了充实的14个月后，我于1963年11月回到麻省心理健康中心做讲师（instructor），也就是级别最低的教师。我负责指导住院医的心理治疗工作，用我自己的话说，就是瞎子带瞎子。住院医师向我汇报病例，我和他们一起讨论病情和治疗方案。我非常乐于给他们提供有用的建议。

三年前，我刚来心理健康中心做住院医时遇到了一位对我帮助很大的人，我从未想过自己会有这样的好运。那时，约翰•霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的Stephen Kuffler应邀到哈佛大学药学系组建一支神经生理学研究队伍。他带来了好几个极具天赋的年轻科学家，包括David Hubel、Torsten Wiesel、Edwin Furshpan和David Potter等，都在他的实验室里做博士后。Kuffler很快就成功地建立起一支全美最有影响力的神经科学家团队。他原本就是一位一流的实验科学家，此后更成为美国神经科学界的领军人物。

从巴黎回来后，我和Kuffler的接触多了起来。他喜欢我们的海兔研究，并表示支持我的工作。Kuffler逝世于1980年。他在世时一直都是我的良师益友。他很关心朋友们的事业和家庭。离开哈佛多年后，我还偶尔接到他的电话，有时是讨论我的文章，有时则只是随便聊一些家庭琐事。1976年，Kuffler送给我一本他和John Nicholls合写的书《从神经元到脑》书上的题词是“致Paul和Minouche”（我的儿女，那时他们一个15岁，一个11岁）。

在哈佛任教的两年期间，我在三个选择之间犹豫不决，不管我选哪一个，对我的职业生涯都将带来深远的影响。第一个选择机会出现在我36岁那年，波士顿的贝丝以色列（Beth Israel）医院邀请我做精神科主任。前任主任是著名的精神分析学家Grete Bibring，他曾在维也纳与Marianne和Ernst Kris共事过，现在退休了。如果在几年前得到这样一个位置，我必会欣喜若狂。但到了1965年，我的想法已有所不同。

我决定放弃这个机会，Denise也支持我的决定。她的理由很简单：“什么？难道你会为此放弃科研上的追求，转而去做一些应用研究和管理工作！”

第二个选择更让我为难。我必须在精神分析和生物学研究之间做出取舍。我意识到，将基础研究与临床实践结合起来的初衷基本不可能实现。精神病学界的一个常见问题是：年轻医生承担了太多事务，他们往往不能应付自如。随着年资的增长，这种情况只能越来越糟。因此，我决定放弃精神分析而选择做一名全职的生物学研究者。

最后，我决定离开哈佛大学以及它提供的医学环境，回到母校纽约大学医学院，并在生理学系组建一个研究小组，专门研究行为的神经生物学基础。

我在哈佛读过书、做过住院医生，那里也是我研究生涯开始的地方。说老实话，哈佛真的很棒。波士顿是个不错的居住地，很适合抚养

小孩。另外，哈佛大学在许多学术领域内都有佼佼者，下决心离开这么好的学术环境并不容易，但我做到了。1965年，Denise和我搬到纽约。那时我们的女儿Minouche只有几个月大，她降生后，我们的家庭成员就都到齐了。

在此期间，我在波士顿接受的精神分析治疗也接近尾声。在这段紧张时期内，精神分析对我的帮助特别大。治疗使我学会赶走脑海中多余的想法，专心思考最重要的问题，并做出理性的选择。我的精神分析师给了我最大的支持。他建议我不要放弃临床工作，但可以减少工作量，比如只看某一种疾病，或者一周之内只抽出一天时间见患者。他高估了我一心二用的能力，我真的很难同时从事两种职业。

经常有人问我，精神分析真的对我有帮助吗？答案是肯定的。治疗使我更善于洞察自己和他人行为背后的本质，并且帮助我成为一个好家长，一个热情而细腻的人。我开始从无意识层面理解动机以及各种行为之间的联系，从前我基本不考虑这些问题。

究竟该不该放弃临床工作呢？如果我留在波士顿，或许我真的会接受精神分析师的建议，做少许临床工作。然而，在纽约，临床医生们对我还不熟悉，不太可能介绍患者给我。那时候想在纽约开展临床工作还是相对困难的。另外，我最了解自己，我不是那种善于一心二用的人。我知道，用海兔研究学习是我当时最有把握做成的事情。

接受纽约大学的职位并且搬到纽约对我来说很有吸引力，主要表现在三个方面。首先，Denise和我离双方家长都近了许多。他们都已逐渐年迈，身上的毛病也越来越多。显然，我们住在附近就能更好地照顾他们。我们也希望孩子们能经常见到祖父母。其次，Denise和我在巴黎养成了逛画廊的习惯，来到波士顿后，我们开始收集德国和奥地利表现主义艺术家的画作。随着时间的流逝，这种兴趣有增无减。然而，在那个年代，波士顿只有几家画廊。纽约就不同了，毕竟它是世界艺术中心嘛。另外，在医学院时，我受Lewis的影响，爱上了大都会歌剧院。搬到纽约后，Denise和我就有足够的机会满足这个爱好了。

另外，纽约大学提供的职位使我再次与Alden Spencer共事。离开国家健康研究院后，Alden在俄勒冈大学医学院（University of Oregon Medical School）找到了一个助理教授的职位。他在那里并不顺利，因为教学工作耗费了大量时间，科研工作因此无法保证。我曾经试图帮他在哈佛谋一份差事，但最终没法成功。纽约大学邀请我时允许我聘请一位高级神经生理学家。我邀请了Alden，他接受邀请，同意来纽约和我一起工作。

Alden也热爱纽约这座城中。他和Diane终于可以尽情地宣泄对音乐的热爱了。到纽约不久后，Diane就开始学习大键琴（harpsichord）。她的老师是天才大键琴家，同时也是我哈佛的同学Igor Kipnis。Alden的实验室就在我实验室的隔壁。我们两个并没有合作过具体的实验（因为Alden用猫做实验，而我用海兔），但是我们每天都要海阔天空地聊上一会儿，自然也经常谈到行为的神经生物学基础。这种习惯一直维持了

11年，直至他去世的时候才结束。说到科学思想，没有哪个人对我的影响能够超过Alden了。

在此后的一年之内，James H.Schwartz（图12.1）加入到我们当中。他是一位生化学家，进纽约大学时，他与Alden或我都没有直接关系。我和Jimmy[33]曾在哈佛大学1951年的夏季班里做过室友。后来我们又在纽约大学医学院相遇，那时他比我低两个年级。然而，自从1956年我离开医学院后就再也没见过他。



图12.1 James Schwartz（生于1932年），1951年夏与我相识。他在纽约大学获得M.D.,在洛克菲勒大学获得生化专业Ph.D.。他是海兔生化学研究先驱，在学习和记忆的分子研究领域内做出了突出贡献。（Eric

Kandel的个人收藏）

从医学院毕业后，jimmy到洛克菲勒大学（Rockefeller University）研究细菌的酶机制和化学特点，并在那里获得了博士学位。1966年我们再次相遇时，Jimmy已经是小有名气的年轻科学家了。我们在一起谈论科学，他说想从细菌研究转到大脑研究上。海兔的神经细胞非常大，而且特别容易辨认，所以它有可能适合于研究神经细胞的生化特性——也就是说，各种神经细胞在分子水平上的差异。Jimmy从不同的海兔神经细胞入手，看它们分别使用化学递质。就这样，我在纽约大学组建了神经生物和行为学部，Jimmy、Alden和我成为这个新部门的核心。

哈佛大学Kuffler研究小组的工作（包括已完成的和正在进行的工作）极大程度地影响着我们组。Kuffler史无前例地将神经系统电生理研究、生化研究和细胞生物学研究结合在一起，建立了第一个统一的神经生物学系。此举有力地推动了神经科学的发展，为现代神经科学树立了一个典范。他们的研究重心是单细胞和单突触。与当时多数神经学家一样，Kuffler觉得神经元的细胞生物学研究与行为研究之间跨度太大，短时间内恐怕难以将二者结合起来（短时间指在我们的有生之年）。因此，在他们组成立之初，并没打算招一位行为学或学习专家。

Steve[34]偶尔也愿意和我讨论一些大脑高级功能的问题。特别是上了一两次葡萄酒鉴赏班后，他开始和我讨论学习和记忆。但是，他认为脑功能太复杂了，当时的条件还不允许从细胞水平研究它们。另外，他觉得自己对行为的了解太少，研究起来有一定困难。我并不认可他这个理由。

在这点上，Alden、Jimmy和我是一样的。我们三个不愿被自己的知识背景约束，反而觉得未知的领域特别吸引人。为了解决重要的科学问题，我们乐于探索未知的领域。因此，我们为纽约大学的新部门制定的方向是在神经系统内探讨行为的产生以及学习调控行为的机制。我们希望将细胞神经生物学和简单行为结合起来研究。

1967年，Alden和我在一篇重要综述里正式提出了这个研究方向，综述的题目是“学习研究中的细胞神经生理学方法”（Cellular Neurophysiological Approaches in the Study of Learning）。我们认为，从突触水平探讨学习对行为的影响是非常重要的。我们接着指出，研究不应该在原地踏步，而应该在真实的学习和记忆中探讨神经元的突触活动和突触联系。我们系统地提出了研究路线，并分析比较了各种可用于这方面研究的简单对象——蜗牛、蠕虫、昆虫、鱼以及某些低等脊椎动物。理论上这些动物的行为都能被学习调控，尽管当时还没有人用海兔证明这一点。此外，如果能绘制出行为的神经回路，那么就能看到学习诱发的变化发生在哪里了。然后，我们就可以使用细胞神经生理学技术分析这些变化的本质。

Alden和我写这篇综述的时候，我不仅完成了从哈佛到纽约大学的转移，而且完成了从突触可塑性到行为和学习的转移。

这篇综述恐怕是我写的最有影响力的一篇综述了，它的影响甚至持续到今天。在它的鼓舞下，许多研究人员开始采用还原法研究学习和记忆。与此同时，新的简单实验对象不断地涌现出来——水蛭、一种叫做Limax的蜗牛、海蜗牛Tritonia和Hermissenda、蜜蜂、蟑螂、小龙虾和龙虾。这些研究的结果都指向同一个观点。最早提出该观点的人是研究野生动物行为和习性的生态学家。他们认为，学习对动物的生存至关重要，因此学习贯穿于整个进化过程中。为了生存，动物必须学会分辨猎物和天敌、有毒的食物和有营养的食物以及好的栖居场所和差的巢穴。

我们的综述甚至影响到了脊椎动物神经生物学领域。Per Andersen在1973年成立的实验室可以说是现代哺乳动物大脑突触可塑性研究的先驱。他曾这样写道："1973年以前，本领域的科学家是否受到这些思想的影响呢？对我来说答案是肯定的。"

Alden和我的综述还感染了David Cohen，他原本是我们的竞争对手，后来变成了合作者。Cohen后来做了哥伦比亚大学文理学院副院长。从我们的综述中，他看到了简单系统的价值。但他原本是搞脊椎动物的，所以他选择了鸽子。我们知道，鸽子是斯金纳最喜欢用的实验动物。与斯金纳不同的是，Cohen不仅关心鸽子的行为，更关心行为的脑机制。他研究的问题是，在敏感化和经典条件反射之后，大脑是如何控制心律变化的。

我们的综述还影响了Joseph LeDoux。他对Cohen经典条件反射的实验流程做了一些调整，并将其应用于大鼠。后来，LeDoux发明的这套系统成为研究哺乳动物习得性恐惧细胞机制的最佳实验系统。LeDoux尤其关注杏仁核，这是位于皮层深处的一个脑结构，与恐惧有关。多年后，当基因鼠成为普通的实验动物时，我转向了杏仁核研究。在LeDoux工作的启发下，我将习得性恐惧的分子生物学研究从老鼠身上移植到了海兔身上。

第13章 简单行为也能被学习调控

1965年12月回到纽约大学后，我放手一搏的时候到了。在Tauc实验室工作期间，我曾参考巴甫洛夫的学习模型设计不同的刺激组合，并观察到单突触的长时变化。通过这样的方式，我在离体神经节中观察到了神经细胞之间联系强度的变化。然而，这些现象都是在人为制造的实验室条件下观察到的。我并没有找到直接的证据验证，在活体动物中，学习能够改变突触联系的效能。因此，我必须突破以往的研究框架，不能总在离体神经节的单细胞中构建学习模型。我打算用活体动物的神经回路研究学习和记忆。

我为今后几年设立了两个目标。首先，我要对海兔的行为进行详尽分类，并从中挑出一些可能被学习调控的行为。其次，我将锁定其中一种行为，探讨学习的发生和记忆的储存机制。在哈佛时我就已经有这些想法了，而且已经开始寻找对无脊椎动物的学习感兴趣的博士后。

幸好，我找到了Irving Kupfermann。他毕业于芝加哥大学（University of Chicago），是位有天赋且很特别的行为学家。我离开哈佛的数月前把他招了进来，然后又把他带到纽约大学。Irving是典型的芝加哥大学的知识分子，又高又瘦，书生气十足，还稍微有点古怪。他的眼镜片特别厚，而且年纪轻轻就近乎全秃了。他的学生曾经拿他的外貌开玩笑，说他就是“一根竹竿上顶着一个大光头”。由于他对啮齿类动物和猫科动物过敏，所以博士期间只能用潮虫（一种陆生节肢动物）做实验。学习期间，他就以见多识广和富有创造力著称。他设计的实验往往都特别巧妙。

就这样，我们开始一起观察海兔，试图找到一种适合于学习研究的行为。到后来我们对海兔的各种行为简直熟悉得不得了，其中包括进食、运动（图13.1）、喷墨和产卵等。最令人称奇的还是它们的性行为（图13.2）。性行为是海兔最突出的社交行为。海兔是雌雄同体动物，它们有时是雄性，有时是雌性，有时甚至既是雄性又是雌性。如果条件适宜，多只海兔会排成一个交配链。这时，每只动物既充当雄性又充当雌件，对于前面的动物来说它就是雄性，而对于后面的动物它则是雌性。

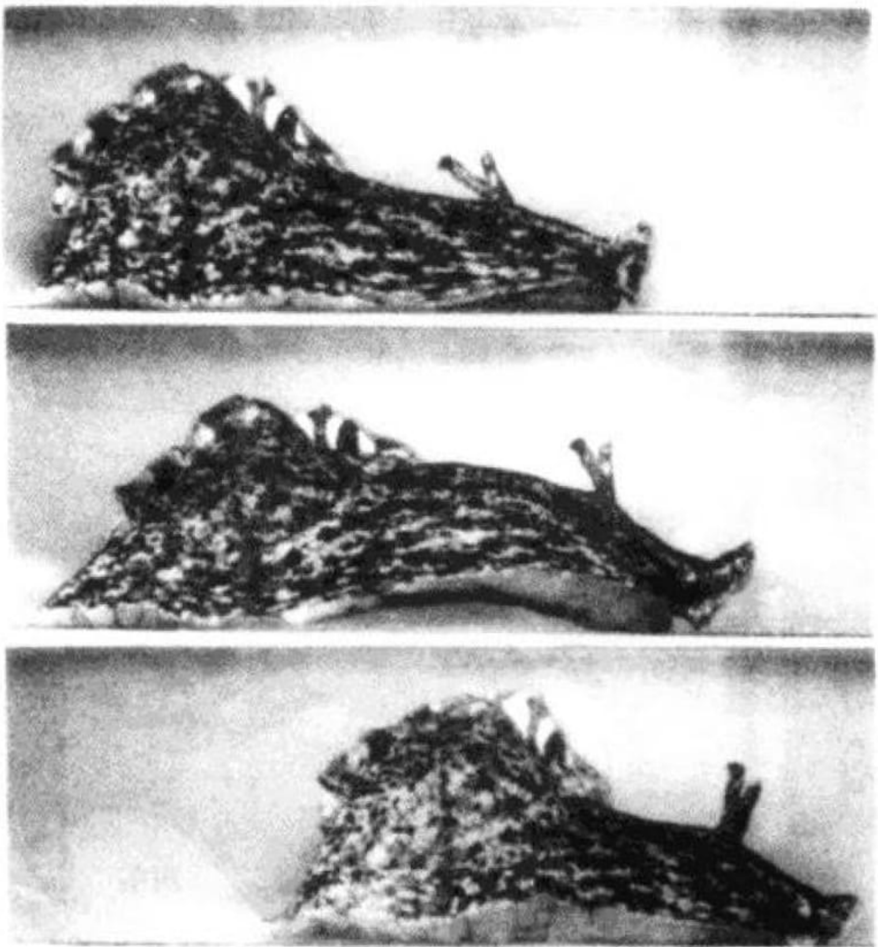
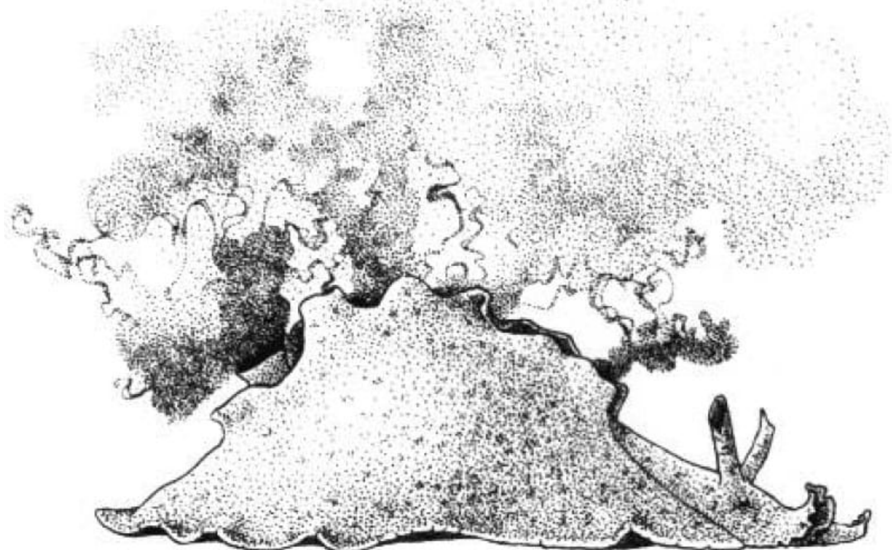


图13.1 海兔的一步。海兔走路时先抬起头和前足，身体向前延伸大约相当于身长一半的距离后落下前足，吸附在地面上，然后收缩身体前部，完成这一步。（Paul Kandel提供）

深思熟虑后，我们意识到，这些行为都太复杂了，每个行为都涉及不止一个神经节。而我们需要的是一个非常简单的行为，它最好只受一个神经节支配。我们想到了腹神经节，在巴黎时我一直研究它，对它再熟悉不过了。腹神经虽然只含有2000来个神经细胞，但它却控制了心律、呼吸、产卵、喷墨、释放粘液以及缩鳃和缩虹吸管等多种行为和功能。1968年，我们终于锁定了一个最简单的行为：缩鳃反射（gill-withdrawal reflex）。

鳃是海兔的辅助呼吸器官。它位于外套膜（mantle shelf）成的外套腔（mantle cavity）里。外套膜终止于虹吸管，后者是一个肉质的管道，负责将外套腔里的海水和废物排出去（图13.3A）。轻微地触碰虹吸管诱发一个快速的防御性反射——虹吸管和鳃迅速缩到外套膜里（图13.3B）。显然，这个反射的作用是保护重要且脆弱的鳃，使海兔受可

能的伤害。



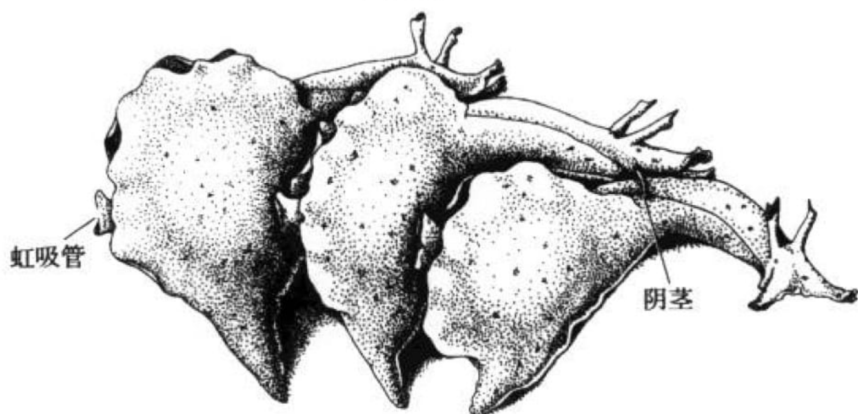


图13.2 海兔的简单行为和复杂行为。喷墨（上图1是相对简单的行为，由一个神经节（腹神经节）的细胞控制。性行为要复杂得多，需要数个神经节参与。海兔是雌雄同体动物，既能充当雄性也能充当雌性。多个海兔常常以交配链的形式交配（下图）。（自《行为的细胞基础》（Cellular Basis of Behavior），F.R. Kandel，W.H. Freeman and Company，1976）

我和Irving发现，即便是这个最简单的反射也能被习惯化和敏感化学习调控，而且这两种学习都能形成一个持续数分钟的短时记忆。第一次轻触虹吸管会诱发缩鳃反射。然而，反复触碰虹吸管将导致习惯化：

动物逐渐学会识别这个无害刺激，反射强度逐渐降低。为诱发敏感化学习，我们向海兔的头部或尾部施加一个强电击。实验动物能立即识别这个有害刺激，这时，如果再轻触它的虹吸管，将诱发一个过激的缩鳃反射（图13.3C）。

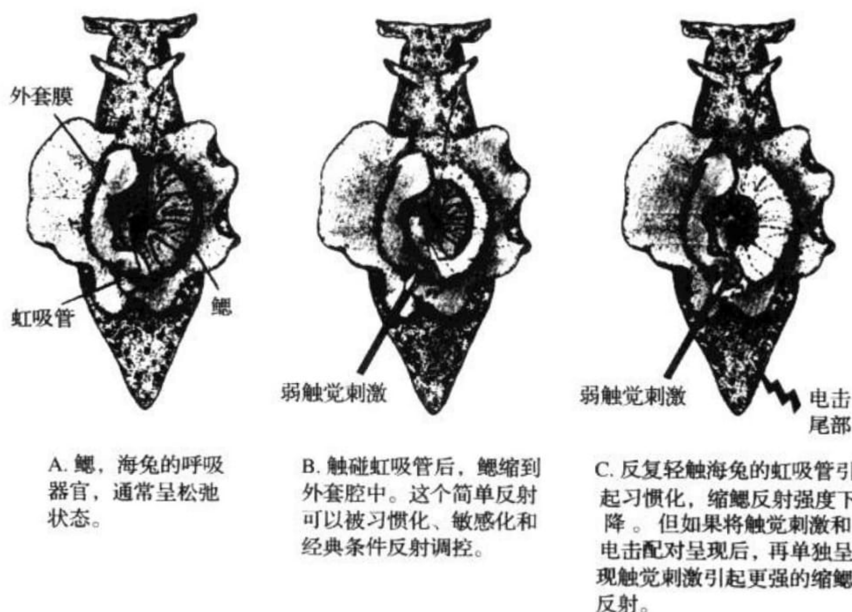


图13.3 海兔最简单的行为——缩鳃反射

1971年，Tom Carew加入到我们之中。他是一位有天赋、精力充沛而且喜欢与人交往的生理心理学家。Carew来自于加州大学河滨分校（University of California，Riverside）。到纽约大学后，他开辟了长时记忆的研究方向。Carew非常喜欢我们的课题组，与Jimmy、Alden以及我本人都成了要好的朋友。他就像一块干海绵，不断地吸收我们组的精华文化——不只是科学，还包括我们对美术和音乐的理解，当然也少不了科学界的八卦新闻。我和Carew曾经开玩笑说："别人聊这些就是八卦，我们聊就是思想史啊。"

我和Carew发现，像人类的长时记忆一样，海兔的长时记忆也需要反复训练，间歇的休息也是必不可少的。训练对蜗牛也管用，这真有趣。连续给海兔呈现40个刺激会诱发习惯化，但缩鳃反射的减弱只能维持一天。如果我们每天给它呈现10个刺激，连续4天，习惯化效应就能持续一周。训练中间穿插一些休息能促进长时记忆的建立。

综上所述，Kupfermann、Carew和我发现，简单反射能同时被两种毫无关联的学习形式调控，并分别形成短时和长时记忆。1983年，我们又成功地利用缩鳃反射建立经典条件化学习。这是一个重要的进展，因为经典条件化学习是关联性学习，我们的发现说明简单反射能被关联性学习调控。

截至到1985年，经过15年的辛勤工作，我们终于成功地向大家展

示，海兔的简单行为能被各种形式的学习调控。我更加确信，某些学习形式在进化过程中相当保守，即使作一个简单行为的简单神经回路节也能找到它们。此外，我预感到，我的研究工作将突破以往的框架。我觉得应该在细胞水平探索各种形式的学习和记忆。具体地讲，我想研究短时记忆向长时记忆的转化问题。

在那段时间里，缩鳃反射的行为学研究只是我们的部分工作内容。它为我们另外一项工作奠定了基础——为研究与动物学习的神经事件设计实验。这第二部分工作才是我们主要的兴趣所作。当初决定使用海兔的缩鳃反射研究学习时，我们并不清楚该反射的神经回路。为开展更加深入的研究，我们要把这个神经回路勾画出来。

然而，完成这个任务面临着来自于神经回路概念本身的挑战——神经回路中的连接究竟有多大的特异性和精确性呢？20世纪60年代早期，Karl Lashley的追随者宣称，皮层内的神经元具有类似的属性，它们为所有目的服务，神经元间的联系是随机产生的，具有等同的价值。

另一些科学家，特别是研究无脊椎动物的人则认为多数（也许是全部）神经元都是独特的。这个观点最早由德国生物学家Richard Goldschimit在1908年提出。Goldschimit研究过线虫类动物蛔虫——一种较原始的消化道寄生虫。他发现，所有蛔虫的某个神经节内的细胞数目都一样。同年他在德国动物协会发表了著名的演讲，他在演讲中指出："神经系统的元素惊人地一致：神经节中央的细胞数目总是162个，一个不多，一个不少。"

Angelique Arvanitaki-Chalazonitis十分了解Goldschimit的工作，20世纪50年代，她开始在海兔的腹神经节内寻找易于识别的神经细胞。最后，她发现了好几种独特的细胞，在每只海兔的腹神经节里，这些细胞都有自己固定的位置、色素和大小。R2细胞便是其中之一，读者也许还记得，我在Tauc实验室工作时用的就是R2细胞。后来在哈佛和纽约大学，我没有停止对海兔腹神经节细胞的观察。到了1967年，继Goldschimit和Arvanilaki-Chalazonitis之后，我获得了分辨腹神经节各主要细胞的能力（图13.4）。

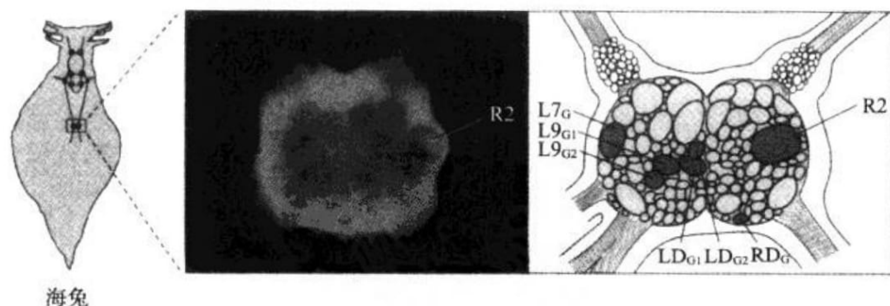


图13.4 寻找海兔腹神经节中的特异性神经元。从显微照片上可以清楚地看到海兔腹神经节R2细胞（左图）。它的直径约为1毫米。右侧的图显示了R2细胞和六种鳃运动细胞的位置。只要识别出这些特异的神经元，

就有可能将它们的神经联系勾画出来。

不同的神经元具有各自独特的属性，同种类的每只动物在相同的位置上具有同样的细胞，这些发现带来了新的疑问：神经元之间的突触联系是否也是固定不变的呢？某个细胞是否总是向固定的靶细胞发送信号呢？

我找到了探索突触联系的方法，这让我自己都感到吃惊。其实很简单，只要将一根微电极插到靶细胞中，然后刺激其他神经细胞以产生动作电位。方法的要点是每次只刺激一个细胞，这样就能找到与靶细胞有联系的突触前细胞了。通过这种方法，在任何动物的神经系统内绘制神经元联络图都不再是一件难事。我自己则可以利用这种方法找到感兴趣的行为的神经回路。

Santiago Ramony Cajal发现神经细胞群之间的联系是特异的，我发现单个神经元间的联系是特异的。此外，神经联系的功能也是恒定的。这种异乎寻常的恒定性使我找到了长期目标：在一套简单的神经联结里“捕捉”学习，从分子水平探讨学习和记忆形成的机制。

到1969年，我和Kupfermann已经找到了大部分参与缩鳃反射的神经元。我们的实验步骤是：对海兔实施短暂麻醉，在颈部切个小口，轻轻地将腹神经节和与之相连的神经提起，拉到体外，放置在工作台上，然后将双管微电极插到神经元中。双管微电极既能产生刺激也能记录刺激。这种实验手段确保了神经系统的完整性，也确保我们能观察到所有受腹神经节控制的器官。我们首先要找到控制缩鳃反射的运动神经元——其胞体位于中枢神经系统，轴突通向海兔的鳃。我们用微电极逐个刺激腹神经节细胞，观察电刺激是否触发了鳃的运动。

1968年秋天的某个下午，实验室里只有我一个人，当我电刺激了某个细胞后，期待已久的情景出现了——海兔的鳃发生了剧烈收缩（图13.5）。这是我头一次找到了与特定行为有关的细胞！我迫不及待地将这个好消息告诉Irving。我们简直不敢相信，刺激一个细胞能带来这么巨大的行为结果。这个发现让我们对找到其他运动细胞信心十足。在后来的几个月里，Irving又找到了五种运动细胞，阻断它们的传出后，缩鳃反射不再发生。我们怀疑，这六种细胞就是缩鳃反射的运动成分。

1969年，一位讨人喜欢且十分有教养的加拿大科学家Vincent Castellucci加入到我们的研究队伍中。他有着渊博的生物学知识背景，还经常让我在网球上尝尝失败的滋味。另一位新兵是有技术天赋的研究生Jack　Byrne，原本学电子工程的他把那个学科的精确严密带到了我们的工作中。我们三人将缩鳃反射的感觉神经元都找了出来。除了感觉细胞和运动细胞的直接联系外，它们还通过中间神经元形成间接联系。感觉神经元通过直接联系和间接联系把触觉信息传递给运动神经元，后者触发了鳃组织的收缩，这就是缩鳃反射的完整过程。另外，在不同的海兔身上，参与缩鳃反射的神经元是一样的，而且每种细胞往往固定地与另外一些细胞形成联系。到此为止，我们成功地揭示了海兔一种行为的神经构建（图13.6）。很快地，我们又找到了一些其他行为的特异性神

经回路。

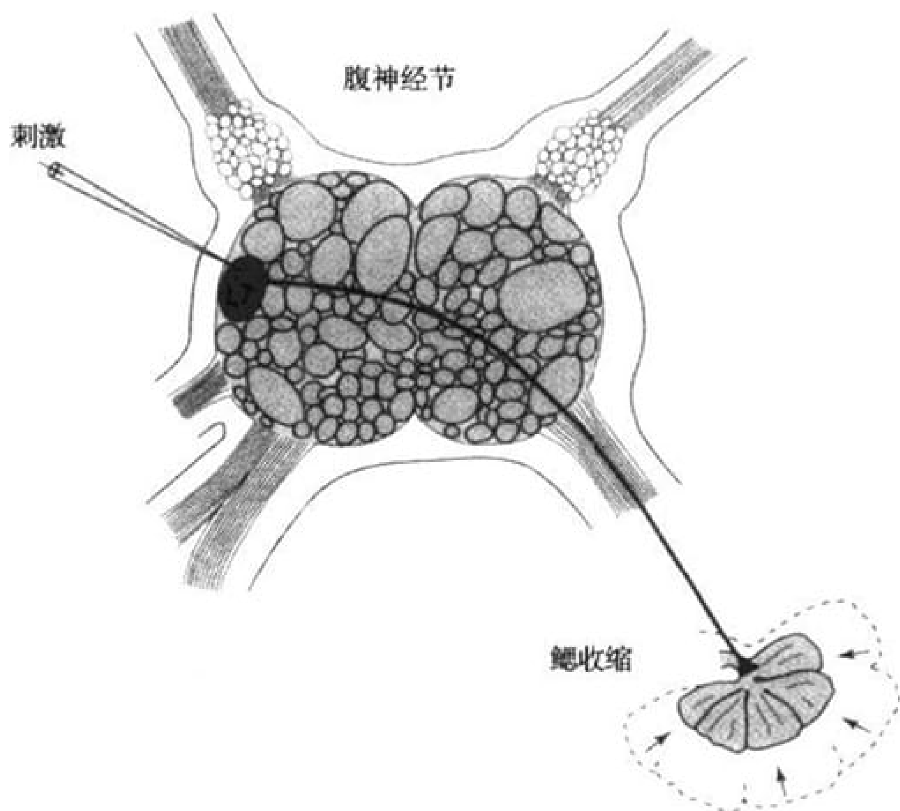


图13.5 寻找海兔某行为的运动神经元。一旦识别出海兔腹神经节中的各种特异性神经元，就有可能弄清它们之间的联系。比如，刺激L7细胞（一个运动神经元）导致鳃的骤然收缩。



图13.6 海兔缩鳃反射的神经基础。虹吸管系统有24个感觉神经元，皮肤某点上的触觉刺激只激活6个神经元。这6个同样的感觉神经元将触觉信息传递给6个同样的运动神经元，继而触发缩鳃反射。

1969年Kupfermann和我在《科学》（Science）上发表了一篇名为“海兔腹神经节介导的某行为反射的神经元控制”（Neuronal Controls of a Behavioural Response Mediated by the Abdominal Ganglion of Aplysia）的论文，在文章的结尾部分，我们高调地指出：

鉴于这些准备工作为神经生理学研究带来的方便，它们很可能有益于理解学习的神经机制。以前的实验表明，行为反射能够被调控，展现出简单的学习形式，如敏感化、习惯化……同样，使用经典条件反射或操作条件反射范式研究复杂行为的调控也并非不可能。

第14章 经验改变突触

我们已经认识到，行为的神经结构是相对固定的。那么，经验是如何通过固定的神经回路来调节行为呢？Cajal提出了一种可能性，他认为，学习通过改变突触联系的强度来调节行为。有趣的是，在《科学心理学计划》一书中，弗洛伊德曾经为意识勾勒了一个神经模型，该模型中包含的学习机制与Cajal的理论非常相似。弗洛伊德认为，知觉和记忆由不同的神经元负责；知觉神经回路具有相对稳定的突触联系，以保证知觉的准确性。记忆神经回路的突触联系则相对不稳定，其强度可以被学习调节。这些机制也构成了其他高级认知功能的基础。

巴甫洛夫和行为学家们的工作、Milner和认知心理学家们的工作使我认识到，不同形式的学习产生不同形式的记忆。于是，我重新整理了Cajal的思路，并开展了用海兔建立学习模型的工作。我们发现，不同的刺激组合形式确实以不同方式影响着突触联系的强度。尽管如此，由于Tauc和我观察的并不是真正的行为，我们还不能得出学习依赖于突触强度的变化这一结论。

事实上，突触能够被学习强化并参与记忆存储的观点一直不是主流思想。Cajal的理论诞生20年后，著名的哈佛生理学家Alexander Forbes提出，记忆保存在由自兴奋神经元构成的闭合神经环路中，环路内每时每刻都在发生着变化。为证明自己的观点，Forbes引用了Cajal的学生Rafael Lorente de N6画的一幅图。在这幅图上，相互连接的神经元构成了一个闭合的环路。1949年，生理学家D.D.Hebb出版了一本很有影响力的书《行为的组织：一个神经心理学理论》详细论述了这个理论，他也认为，回响式神经环路是短时记忆的基础。

另外，大脑皮层研究先驱者B.Delisle Burns也不相信突触的变化能够作为一种记忆储存手段：

有人认为，突触易化的机制是记忆形成的原因之一……这是令人失望的。持这种观点的研究者必须延长他们的观察时间，这样大家才有可能承认突触事件是伴随条件反射的细胞变化。突触易化一直不能成功地解释记忆，这使人们不禁怀疑，神经生理学家们是不是找错了方向。

还有一些学者认为，学习根本不可能发生在固定的神经回路里。对他们来说，学习不依赖于预先定的神经通道，甚至应该完全独立于后者。持有这种观点的人包括Lashley和部分格式塔心理学家。格式塔学派在早期认知心理学领域颇有影响。神经生理学家Ross Adey在1965年提出了类似的观点。他认为，“无论在自然情况下还是人为条件下，孤立神经元都不能储存真正意义上的记忆信息。”接着，他提出，神经元之间的电流具有重要作用，“对于信息传递来说，其地位至少等同于神经元放电，对于信息的储存和提取来说甚至更重要”。在Adey和Lashley看来，学习是深不可测的。

自从我们揭示了海兔缩鳃反射的神经回路，并证明该回路可以被学习调节后，我和同事们就面临着这样的问题：上述观点中哪些是正确

的？哪些是错误的？1970年，我们连续在《科学》上发表了三篇论文，介绍了我们使用的研究策略，在后来的30年中，我们一直遵循着这样的研究思路：

为探索学习和其他类似的行为调节过程，人们必须找到一种合适的实验动物。它必须符合两个条件：首先，它的行为能够被调节；其次，它的神经系统适合于细胞水平的研究。在本文和随后的两篇论文里，我们将行为学和细胞神经生理学的研究方法结合起来，应用到海洋软体动物海兔上，以探讨某行为反射的习惯化和去习惯化（即敏感化）。我们尽可能地简化该反射的神经回路。现在，分析该反射的调节机制和发生位置已成为可能。

在后来发表的论文里，我们还证明，记忆不依赖于自兴奋的神经回路。我们采用三种简单的学习形式研究行为调节机制，结果发现，学习改变了神经元之间突触联系的强度——因此改变了信息传递的效能。

实验数据是最有说服力的。通过记录单个感觉神经元和运动神经元的电活动，我们获得了大量有效数据，它们全面地描绘出缩鳃反射的解剖学基础和生理功能特点。我们发现，触碰海兔的皮肤激活感觉神经元，继而在运动神经元中诱发出一个强信号——一个大突触电位，并导致运动神经元发放动作电位。运动神经元的动作电位触发了行为——也就是缩鳃反射。在正常情况下，感觉神经元和运动神经元之间的联系是相当有效的，前者发放给后者的信号足以引起缩鳃反射的发生。

接下来，我们将注意力转移到感觉神经元和运动神经元之间的突触上。我们发现，反复触碰皮肤引起习惯化，缩鳃反射幅度呈进行性下降，突触联系强度呈进行性衰减。相反，电击动物尾部或头部引起敏感化，缩鳃反射幅度加大，突触联系强度增强。我们的结论是：习惯化时，感觉神经元的动作电位在运动神经元中诱发出较小的突触电位；敏感化时正好相反，感觉神经元的动作电位在运动神经元中诱发出更强的突触电位，从而提高了神经传递的功效。

1980年，我们的研究工作又向前推进了一步。我们开始探讨经典条件反射的突触变化。Robert Hawkins加入到我和Carew的工作中。他是一位悟性很高的年轻心理学家，毕业于斯坦福大学（Stanford Univereity）。Hawkins出生于书香门第，见多识广，来纽约后并没有乡下人进城的感觉。他是一位古典音乐和歌剧爱好者，还是一位不错的运动员。大学期间，他曾是斯坦福大学足球队的队员，后来又喜欢上了帆船运动。

我们发现，在经典条件反射中，无害（条件）刺激和有害（非条件）刺激的神经信号必须按照精确的时间次序发生：必须先触碰虹吸管，然后立即电击动物尾部（前者预测后者的发生）。也就是说，感觉神经元的动作电位在先，尾部的神经信号在后。感觉神经元的动作电位和尾部信号总是按照这样的时序发生，感觉和运动神经元之间的突触联系才能得到强化。经典条件反射时突触联系强度的增加甚至超过了敏感化时增加的程度。

习惯化、敏感化和经典条件反射的实验结果迫使我们思考这样一个问题：经验如何与遗传和发育因素一起影响心理活动的神经基础？遗传和发育决定了神经元之间的连接方式——谁与谁连接，在何时形成连接。然而，遗传和发育因素决定不了突触联系的强度。经验对突触联系强度起到了重要的调节作用。也许遗传和发育因素只能通过先天形成的神经通道控制动物的行为潜能，而环境和学习能够改变神经通道的传递效能，从而带来新的行为形式。总之，我们的海兔研究证明了学习能够改变神经联系强度的观点。

写到这里，我不禁联想到西方哲学史上从17世纪以来一直闹得轰轰烈烈的经验主义（empiricism）和理性主义（fationalism）之争。英国经验主义学者洛克（John Locke）认为，我们的心灵像一块白板，本来不具备任何知识，但随若经历的增多，这块白板终将被各种经验画满。他还认为，我们知道的每一样事情都是通过学习获得的，我们愈是常思考某事，就愈容易将它与其他经验联系起来，我们的心灵也就愈容易受到它的影响。德国理性主义哲学家康德（Immanuel Kant）却认为，我们出生时就拥有一个知识模板。康德称此模板为先天知识，它决定了人们的感觉经验和人们对感觉经验的理解。

当初我之所以放弃了精神分析选择了生物学，是因为精神分析（以及它的前身哲学）将大脑有作一个不可知的黑盒子，这未免有点让人灰心。然而，无论是哪个学科，如果不能直接研究大脑，就不可能解决经验主义和理性主义之争。幸好，我已经开始研究大脑了。海兔的缩鳃反射告诉我们，经验主义和理性主义都有道理——实际上它们恰好互为补充。缩鳃反射的神经回路就好比是康德派所说的先天知识，而学习对突触联系强度的影响则支持经验主义的观点。洛克派强调的练习效应也得到了体现：反复练习使突触强度变化更加持久。

Las Wey等将复杂的学习行为视为棘手的、难以解决的问题，我们却从小蜗牛的简单反射行为里找到一些头绪。当初我选择生物学时并没有想到，研究缩鳃反射竟然使我有机会回答一些哲学和精神分析学问题。事情的发展真是有趣，要不怎么说世事难料呢？

1970年，我在《科学》上发表的第三篇报告中总结了我们的工作：

实验数据表明，在习掼化和去习惯化（即敏感化）时，大脑中某些兴奋性神经联结的效能发生了变化。因此，至少在某些简单的学习实例中……行为调控应该是直接构建于神经基础之上的。

最后，事实证明，我们的研究思路是正确的……要研究行为调控，必须先获得该行为的神经线路图。一旦获取了某行为的神经线路图，对其调控机制的研究将大大简化。尽管我们研究的是相对简单、短暂的行为调控过程，但类似的方法也能应用到复杂的长时学习过程中。

后来我一直遵循还原法研究策略，锁定一个极简单的行为反射，找到该反射神经回路上的所有细胞，然后建立简单的学习形式，观察神经回路上发生变化的部位。通过这样的方法，我实现了自己在1961年国家健康研究院科学基金申请书中提出的长期目标：“在尽可能小的神经细胞

群中捕捉条件化反应，这个神经细胞群最好小到只有两个细胞。”

通过还原法研究，我们总结出几条学习和记忆的细胞生物学原则。首先，突触联系强度的变化足以改变原有的神经网络结构及其信息加工能力。例如，海兔的某感觉细胞与8种不同的运动细胞产生联系——5种鳃运动细胞和3种墨腺运动细胞。训练前，刺激该感觉细胞使5种鳃运动细胞产生中等程度的兴奋并引起鳃收缩。虽然墨腺运动细胞也产生兴奋，但程度相当微弱，不足以引起动作电位，因而不能触发喷墨运动。总之，在学习前，刺激虹吸管只能触发缩鳃反射，不能触发喷墨运动。然而，敏感化学习使该感觉细胞和全部8种运动细胞之间的联系都得到了增强，3种墨腺运动细胞也能产生动作电位了。结果，刺激虹吸管不仅触发了缩鳃反射，还触发了喷墨运动。

其次，不同形式的学习可以以完全相反的方式改变两神经元间的突触联系——强化或弱化。我对Cajal理论的再诠释以及我们早期的建模工作都与这一原则吻合。具体说来，习惯化学习弱化了突触联系，而敏感化学习和经典条件反射强化了突触联系。突触联系强度的改变是学习和短时记忆的细胞机制。此外，由于缩鳃反射神经回路上的多个位点都发生了变化，所以记忆的储存应该是分布式的，而不是局限在某个位点上。

第三，短时记忆存储的时间长短取决于突触强化或弱化的时间长短。

第四，突触强度的调控方式分为同突触和异突触两种。究竟采取哪种方式，取决于学习激活了哪个神经回路——是介导回路（mediating circuit），还是调制回路（modulatory circuit）。对海兔的缩鳃反射而言，介导回路由虹吸管的感觉神经元、中间神经元和鳃运动神经元构成。调制回路则主要由尾部的感觉神经元构成。如果学习激活了介导回路，那么突触强度的变化在于同突触变化，习惯化就是这种情况。如果学习激活了调制回路，那么突触强度的变化属于异突触变化，敏感化就是这种情况。

后来我们发现，经典条件反射同时包含同突触变化和异突触变化。实际上，同突触变化和异突触变化都是突触可塑性的基本形式，它们可以组合起来构成更加复杂的形式，就好比我们用字母表中的字母组合成不同的词那样。

我开始理解为什么动物大脑里有如此丰富的化学物质，因为化学传导具有一个电传导无法比拟的重要优势：它能够支持更多的学习形式和记忆存储形式。缩鳃反射运动神经元和感觉神经元之间的突触参与了多种形式的学习过程，显然，它的可塑性要比那些与学习无关的神经突触更高。我们的研究证明，在能够被学习调控的神经回路中，只需少量训练，就可以让突触强度发生巨大且持久的改变。

记忆的形成分为不同的阶段，这是记忆的基本特征之一。短时记忆可持续数分钟，而长时记忆可持续数天或更长的时间。行为研究显示，短时记忆能发展为长时记忆，当然，反复练习是必需的，正所谓“熟能生

巧”嘛。

可是练习是怎样起作用的？为什么训练能将短时记忆转变为长时记忆？从短时记忆到长时记忆的转变过程是否也发生在感觉细胞和运动细胞的连接处或者是发生在其他部位？这些问题将是我们下一步研究工作的重点。

在这段时间里，我再次将自己的全部精力投入到科学工作中，无暇顾及其他活动。然而，我发现了另一位海兔爱好者，这就是我女儿Minouche。1970年，5岁的Minouche开始识字了。有一次看杂志时，她发现了一幅海兔图片，然后她就兴奋地指着那张图，一遍又一遍地叫：“海兔！海兔!”这本《动物百科全书》至今还放在我的起居室里。

两年后，也就是Minouche 7岁的时候，她为我的43岁生日写了下面这首打油诗：

The Aplisa

by Minouche

An aplisa is like
a squishy snail.
In rain in snow, in sleet,
in hail.
When it is angry, it shoots
out ink.
The ink is purple, itsnot
pink.
An aplisa cannot live on
land.
It doesnt have feets so
it can't stand.
It has a very funny
mouth
And in winter it goes to the south

（复印自《海兔的行为生物学》（Behavioral Biology of Aplysia），E. R. Kancel，W. H. Freeman and Company，1979.）

（译文）

海兔

Minouche Kandel

海兔

像那黏糊糊的蜗牛。

在雨中，在雪中，

冰雹中。

生气时喷墨。

紫色的墨，

不是粉红色。

海兔不能住陆地。

因为没有脚，也不能站立。

长着可笑的嘴巴。

一到冬天就搬家。

Minouche说得多好啊，比我强多了。

关于海兔的研究结果告诉我，与行为变化相伴发生的是突触联系强度的变化。然而，这些研究还不能告诉我，短时记忆是如何转化为长时记忆的。实际上，我们对长时记忆的细胞机制还一无所知。

我开始研究学习和记忆时，借鉴了行为学家常用的学习范式。这些范式可以说是我早期工作的基础。行为学家主要关注短时记忆中知识的获取和储存，对长时记忆没有特别的兴趣。倒是认知心理学家们所做的人类记忆研究引发了学术界对长时记忆的热情。

1885年，也就是桑代克在哥伦比亚大学开展学习研究的十年前，德国哲学家艾宾浩斯（Hermann Ebbinghaus）突破传统，开创了在实验室中研究记忆的方法。在此之前，人们通常采用内省式的方法研究记忆问题。实际上，有三位科学家对艾宾浩斯的影响很深，他们分别是生理学家韦伯（Ernst Weber）、物理学家费希纳（Gustav Fechner）和赫尔姆霍茨。赫尔姆霍茨是第一个用精确的实证方法来研究知觉的人。他曾经测量过触觉到达大脑的速度。在此之前，人们普遍认为，神经传导速度堪比光速，根本不可能测量得到。然而，赫尔姆霍茨发现，神经传导速度没有想像中的那么快，只有大约90英尺/秒[35]。另外，被试的反应速度（也就是反应时）还要更慢一些。基于这些现象，赫尔姆霍茨提出了他的假设：大脑在无意识水平进行了大量的知觉加工。他将这种加工称为“无意识推理”。他还指出，虽然无意识推理需要神经信号的评估和传递，但这些过程都没有进入到意识中。他认为，在知觉和随意运动过程中，神经信号是在多个神经位点上加工的。

艾宾浩斯持有与赫尔姆霍茨类似的观点，他也认为，心理过程实际上是生物学问题，人们应该像研究物理学和化学那样，使用严谨精确的科学手段研究心理学。例如，人们可以设计科学实验研究知觉，其实不难，只要保证感觉刺激的客观性和可量化性就行了。类似的实验法对记忆也适用。实际上，直到现在，人们还在沿用着艾宾浩斯发明的记忆测量法。

当初艾宾浩斯设计记忆实验时，面临着这样一个难题：怎样才能确保被试记住的内容是大脑中新形成的知识联系，与旧有的知识联系无关。他天才地解决了这个问题——让被试识记非词。所谓非词，是由两个辅音字母和一个元音字母构成的没有实际意思的词，如RAX、PAF、WUX、CAZ等。因为这些非词没有词义，所以它们不会嵌合到被试已有的知识结中。艾宾浩斯造出了2000来个非词，他把每个非词分别写在一张小纸片上，然后像洗牌一样打乱纸片的顺序，再从中任意地抽出7～36张构成长短不一的词汇表。他以自己为被试，要求自己记住这些词汇表。为此他特意跑到巴黎租了一间顶楼的房间，从房间里能够俯瞰巴黎的景色。为了记住这些词汇表，他以50个非词/分钟的速度大声地朗读它们。就像Denise说的：“也就是在巴黎才能完成这么枯燥的实验！”

通过这些实验，艾宾浩斯总结出两条记忆原则。首先，记忆是渐进的，换句话说，就是熟能生巧。第一天重复训练的次数越多，第二天记住的内容就越多，二者之间存在着线性关系。如此看来，长时记忆似乎是短时记忆的延续。其次，艾宾浩斯发现，长度为6、7个非词的词汇表只需呈现一次便能记住，而更长一些的词汇表则需要反复呈现才能记住。

初次识记后，每隔一段时间他都要测试一下自己，并根据测试成绩绘制遗忘曲线。如果忘记了以前识记过的内容，他总要重新学习，并记录再次学会（准确率达到第一次学会的水平）所需的时间。他发现，学习旧词汇表比学习新词汇表容易，前者需要的时间和重复次数都少于后者，这说明人们忘记的东西实际上在大脑中还有一定储存。最有意思的是，遗忘可以分为两个阶段：第一阶段发生在学习后的一个小时里，表现为记忆急速下降，形成陡峭的遗忘曲线；此后为第二阶段，记忆以缓慢的速度丢失，持续时间为一个月左右。

基于艾宾浩斯的工作和思想，詹姆士于1890年提出了自己的理论。他认为记忆至少包含两个过程：一个短时过程和一个长时过程。他将短时过程和长时过程分别命名为“初级记忆”和“次级记忆”。他相信，次级记忆一定发生在初级记忆之后。

对于艾宾浩斯和詹姆士的追随者来说，长时记忆的研究前景已逐渐明朗：下一步，应阐明长时记忆的建立过程。如今我们把这个过程称为固化（consolidation）。记忆若要持久牢固，大脑必须对记忆内容进行深入彻底的加工。与此同时，大脑必须对记忆内容投入更多的注意资源，还要将新信息与原有的知识网络联系起来。

1900年，两位德国心理学家Georg Muller和Alfons Pilzecker首次观察到了信息从短时记忆进入长时记忆的迹象。他们采用艾宾浩斯的技术，让一组被试识记一张词汇表。被试需要记得很牢，24小时后能够毫无困难地回忆起来才算合格。然后，他们让第二组被试识记同一张词汇表，练习次数和第一组相同。不同的是，学完第一张词汇表后，他们立即让被试学习另一张词汇表。结果，24小时后，第二组被试基本不能回忆起第一张词汇表的内容。第三组被试也被要求学习两份词汇表，但他们在学完第一张词汇表两个小时后才章到第二张词汇表。与第二组相反，24小时后，第三组被试能够成功地回忆起第一张词汇表的内容。他们的研究结果提示，练习后的1～2个小时内，记忆内容还停留在短时记忆中，或者只是进入到长时记忆的早期阶段，因此很容易被干扰。换句话说，长时记忆的固化需要1～2个小时的时间。固化完成后，记忆就不容易被干扰了。

记忆固化的观点得到了临床证据的支持。从19世纪末开始，人们就注意到，头部外伤和脑震荡能够导致逆行性遗忘。我们不妨拳击击运动员为例说明这种障碍。假设有位拳击手在比赛的第五回合被击中头部，并因此患上了逆行性遗忘，那么他可能只记得自己来这里参加比赛的事情，至于比赛开始后发生的事情就完全记不得了。毫无疑问，脑震荡前发生的一连串事情（进入赛场时激动的心情、前四个回合对手的表现、

迎面而来的那一拳以及自己的措手不及）已经进入到他的短时记忆中。然而，脑震荡发生时，这些记忆还来不及固化，于是不能进入到牢固的长时记忆中。另一类临床证据来自于癫痫患者。某些患者癫痫发作后也出现类似的逆行性遗忘，想不起发作前的事情，但能回忆起更早的事情。这些临床证据都说明，记忆储存的早期阶段是不稳定的，容易受到干扰。

1949年，美国心理学家C.P.Dimcan使用实验动物研究记忆固化。他可以说是第一个严格测试记忆固化的人。首先，他训练动物完成一些记忆任务，并在练习过程中或练习刚刚结束后向其脑部施加电流。正如预测的那样，电流引发的抽搐干扰了记忆过程，实验动物发生了逆行性遗忘，然而，如果在练习完成几个小时后再引发抽搐，动物的记忆成绩将不会受到影响。大约20年后，宾夕法尼亚大学的Louis　Flexner取得了一项惊人的发现：抑制脑内蛋白质合成的药物干扰长时记忆，但不影响短时记忆。Flexuer的研究结果表明，长时记忆的储存需要合成新的蛋白质。综上所述，记忆储存的两阶段观点得到了多方面证据的支持：记忆包括一个持续数分钟的短时记忆和一个持续数天以上的长时记忆，前者通过固化过程转化为后者，固化过程需要合成新的蛋白质。

两阶段模型很快便派生出许多理论和主张。有一派学者认为，短时记忆和长时记忆分别发生在不同的解剖部位。然而，其他学者却认为，所有记忆都发生在同一个部位，短时记忆和长时记忆的差别在于记忆的强度。短时记忆和长时记忆发生在同一个解剖部位还是在各自的解剖部位？这个问题可以说是学习研究的核心问题。很明显，仅凭行为学手段难以回答这个问题，必须求助于细胞水平的研究。有了海兔的工作基础，我想我们已经有能力去探讨这个问题了。

1971年，我和Carew发现，通过精心设计的训练，习惯化和敏感化这两种简单的学习可以持续相当长的一段时间。因此，人们可以利用我们的实验对象研究长时记忆与短时记忆的差别。我们还发现，海兔长时记忆的细胞机制与哺乳动物长时记忆的机制极为类似：都需要合成新的蛋白质。

我们想知道，这些简单的长时记忆是否与短时记忆共享同样的神经位点，也就是说，是否使用同样的神经细胞群和同样的突触。我对Brenda　Milner的工作有一定了解。通过对患者H.M.的研究，Milner发现，长时外显记忆不仅涉及皮层的功能，还需要海马的参与。然而，长时内隐记忆要相对简单一些，情况可能不同于长时外显记忆。Carew、Castellucci和我发现，对于习惯化和敏感化来说，短时记忆与长时记忆都涉及感觉神经元和运动神经之间的突触。此外，在长时习惯化和敏感化记忆中，突触变化都平行于行为的改变：习惯化时，突触活动抑制数周；敏感化时，突触活动增强数周。我们的研究结果表明，在最简单的记忆形式中，短时记忆和长时记忆可以储存在相同的神经位点上。

剩下来的就是机制问题了。短时记忆和长时记忆的机制也趋一样的吗？如果是，那么长时记忆的固化又是怎么回事呢？还有，蛋白质合成与长时记忆的突触变化有什么关系？

我曾设想，在长时记忆的固化过程中，神经元的解剖结构可能发生了变化。因为结构改变需要合成新的蛋白质。直觉告诉我，现在我们需要分析一下与记忆存储有关的解剖结构。1973年，我有幸聘请到Craig Bailey，一位天才且富有创造力的年轻生物学家，来我们这里研究与记忆过程相伴随的神经结构变化。

Bailey、Mary Chen、Carew和我发现，长时记忆不只是短时记忆在时间上的延伸。的确，长时记忆的突触强度变化要来得更久一些，但令人吃惊的是，神经回路中突触的数目也发生了变化。长时习惯化时，感觉神经元和运动神经元之间的前突触端（presynaptic terminal）数目减少；长时敏感化时，感觉神经元长出新的前突触端，新突触的寿命与记忆持续的时间等长（图15.1）。运动神经元的变化大致平行于感觉神经元。

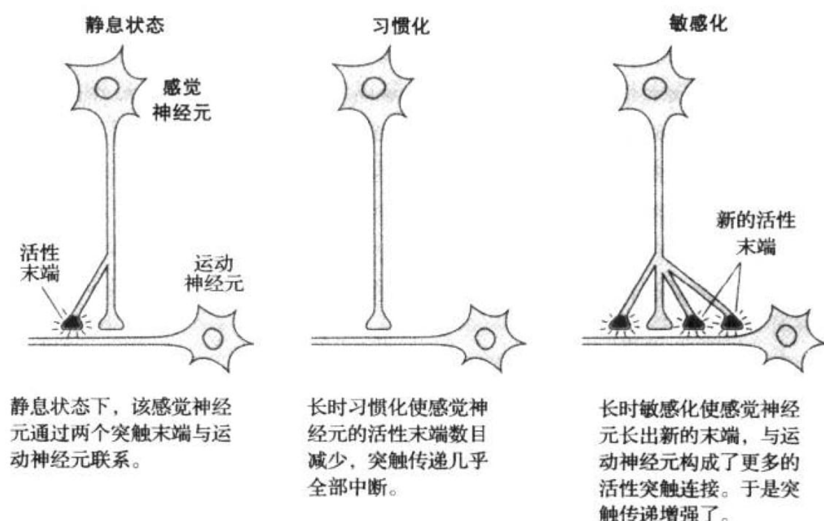


图15.1 与长时记忆相伴的解剖学变化。

解剖学的变化表现在几个方面。Bailey和Chen发现，一个感觉神经元拥有大约1300个前突触端，与大约25个靶细胞发生联系，其中包括运动神经元、兴奋性中间神经元以及抑制性神经元。在这1300个前突触端中，只有40%左右有活性，也只有它们能够释放神经递质。其余的前突触端则处于静息状态。发生长时敏感化时，前突触端的数目增至平时的两倍左右（从1300个到2700个），活性突触的比例也由40%增至60%。此外，运动神经元也长出新的突触末端。当记忆消失时，前突触端的数目由2700个降低至1500个左右，或者降到比平时稍高一点的水平。比平时多出来的这部分前突触端，也许能够解释艾宾浩斯发现的那个现象：第二次学习要比第一次学习容易。另一方面，发生长时习惯化时，前突触端的数目从1300个降至850个左右，活性突触的数口也由500个降至100个，这意味着突触传递几乎完全停止（图15.1）

通过海兔研究，我们首次发现，大脑中突触的数目不是一成不变

的，学习能够改变突触的数目！此外，解剖学变化持续的时间与长时记忆持续的时间等长。

我们的工作为解决记忆的单过程理论和双过程理论之争提供了第一批清晰的证据。其实二者都有一定道理。单过程理论的正确之处在于，短时记忆和长时记忆可以发生在同样的神经位点上，而且二者都涉及突触强度的变化。双过程理论的正确之处在于，短时记忆和长时记忆的机制有着本质区别。短时记忆只涉及突触功能的改变，也就是突触联系的强化或弱化，而长时记忆需要解剖的改变。敏感化学习使神经元长出新的突触末端，习惯化则使神经元现有的突触末端数目减少。另外，学习能够激活无活性的突触，也能让有活性的突触失活。

如果记忆的内容不能成功地提取，记忆就等于是无用的。记忆的提取依赖于合适的线索，动物将线索与习得的经验联系起来以利提取。线索可以是外源性的（如习惯化、敏感化和经典条件反射实验中用到的感觉刺激），也可以是内源性的（如某个闪念或某种迫切需要）。对于海兔的缩鳃反射而言，回忆的线索是外源性的，即虹吸管接受到的触觉刺激。提取记忆的神经元正是训练时被激活的感觉神经元和运动神经元。由于学习过程已经改变了突触联系的强度和数目，当虹吸管感觉神经元的动作电位抵达前突触端时，突触的新状态立即被“读取”出来，引发更强或更弱的反应。

无论是短时记忆还是在长时记忆，突触联系的变化都改变了神经回路，不同的是，长时记忆在解剖学上重构了神经回路。例如，训练前海兔感觉细胞接收到一个很强的刺激，其强度足以使鳃运动神经元发放动作电位，但不足以使墨腺运动神经元发放动作电位。训练后，感觉神经元和两种运动神经元之间的突触联系都增强了。如果这时刺激感觉神经元，鳃运动神经元和墨腺运动神经元都会发放动作电位，缩鳃反射和喷墨行为将同时发生。由此可见，触碰虹吸管不仅改变了行为的幅度（缩鳃反射的强度），也改变了动物的行为谱。

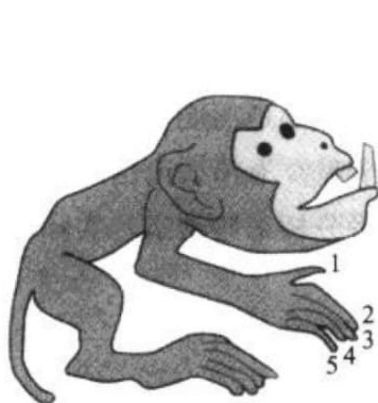
综上所述，经验能够改变海兔大脑结构。这样的结果使我们不禁产生了更多的疑问：经验是否也能改变灵长类动物的大脑呢？是否也能改变我们人类的大脑呢？

20世纪50年代，当我还是个医学生时，老师和教科书告诉我，Marshall发现的体感皮层是固定的，终生不变。现在我们知道，这种说法并不正确。实际上，体感皮层被经验调控，在经验的作用下，体感皮层图在不断地发生着变化。关于这个问题，20世纪90年代的两项研究恐怕是最有说服力的了。

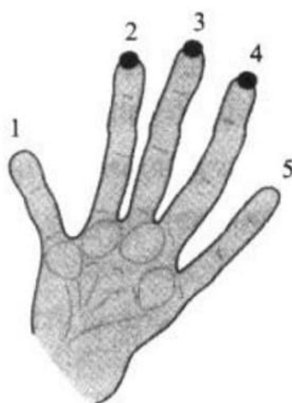
首先，加州大学旧金山分校（University of California，San Francisco）的Michael Merzenich发现，每只猴子的皮层图都不尽相同，不同个体之间在大量细节上存在着出入。例如，在某些猴子的体感皮层图上，手的表征区特别大。Merzenich的第一批研究没有分离遗传和经验的影响，因此，上述个体差异有可能是遗传造成的。

为解决这个问题，Merzenich又做了一些实验。他训练猴子用中间

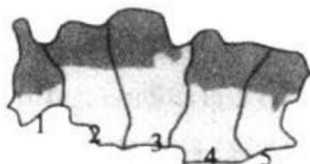
的三根指头触摸一个旋转盘以获取食物。几个月后，猴子大脑皮层中分配给此三指（特别是指尖）的面积增加了不少（图15.2）。与此同时，这三根指头的敏感程度也升高了。其他研究发现，视觉训练在提高动物的颜色和形状分辨能力的同时，也使大脑发生了解剖学的变化。



猴子体感皮层上表征身体各部分的皮层区的相对大小。手指和其他敏感部位占据了大部分皮层面积。



训练猴子使用中间三根指头的指尖。数月后，这几根手指变得更加敏感。



训练前，猴子体感皮层中与五根手指指尖相对应的皮层区（深色部分）。



训练后，与中间三指指尖对应的皮层区面积增大。

图15.2 经验改变皮层图。（改编白Jen kinsetal.，1990.）

另外，德国康士坦茨大学（University of Konstanz）的Thomas Ebert及其同事比较了弦乐演奏者的大脑与非音乐家的大脑。我们知道，小提琴家和大提琴家用左手的四根指头按弦，调节声音。右手则是用来拉弓的，右手手指的运动复杂程度比不上左手。Ebert发现，与非音乐家比，弦乐演奏者大脑皮层中右手手指的表征区没有明显不同，仅左手手指的表征区面积要大得多——约为非音乐家的5倍。另外，13岁前学琴的人比13岁后学琴的人拥有更大的左手手指表征区。

上述关于皮层图的重要发现扩充了海兔研究结果的内涵：身体某部分皮层表征区的大小与个体使用该部分的频度和复杂程度直接相关。此外，正如Ebert发现的，脑结构的改变更容易发生在生命早期。这使我联

想到伟大的音乐家莫扎特，他之所以能够取得如此辉煌的成就，不只为他具有优秀的基因（我承认，基因的确起到一定作用），还因为他在大脑容量改变的时候就开始练习音乐技能了。

除此之外，海兔研究显示，神经系统的可塑件（指突触强度和数目发生变化的能力）是学习和长时记忆的机制。由于我们每个人的成长环境和成长经历都不尽相同，因此每个人都具有自己独特的神经结构。即便是基因完全一样的同卵双生子，因为他们的生活经历不完全相同，所以他们的大脑也多多少少地有些差异。我不禁感慨，从海蜗牛身上获得的细胞生物学定律竟然与人类个体化研究的结果不谋而合。

我们的发现带来了更多科学问题。既然短时记忆是功能变化的结束，长时记忆是解剖结构变化的结果，那么记忆固化是怎么回事呢？为什么记忆固化需要合成新的蛋白质？为了回答这些问题，我们必须从分子水平分析细胞构造。实际上，我和同事们早就跃跃欲试了。

就在这时，传来一个坏消息。1973年秋天，我最好的朋友——也是纽约大学神经生物和行为学部的共同创办人——Alden患上了一种叫做肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis，简称ALS，又名Lou Gehrig氏病）的绝症。开始时，他只是觉得双手无力，影响打网球。就诊后，他被一位著名神经科医生确诊为ALS。Alden从此变得抑郁起来，担心自己活不过一个星期了，甚至开始准备遗嘱。因为Alden还患有肘关节炎，我知道肘关节炎并不是ALS的典型症状，所以我建议他去看风湿科医生。

Alden找到一位非常好的风湿科大夫，他认为Alden得的不是ALS，而是一种叫做红斑狼疮的结缔组织病（一种胶原病）。听到这个乐观的诊断后，Alden的情绪好了许多。可是数月后，Alden又去看神经科时，医生还是坚持自己的诊断，说Alden同时患有关节炎和ALS。Alden的情绪旋即又落到了谷底。

我曾经找过那位神经科医生，告诉他Alden无法承受这个诊断，希望他给Alden留一些希望。虽然那位医生很有人情味，但他断然拒绝了我的请求。他认为，那样做等于欺骗Alden，这对Alden不公平。“但是，”他说，“我已经没有什么可以给Alden了。他不需要也不应该再来我这里了，去找那位风湿科大夫吧。”

我和Alden讨论了这件事，还私下里和Alden的夫人Diane讨论了一下。他们夫妇俩都认为神经科医生的建议不错。尽管Diane和我都逐渐接受了ALS的诊断，但Diane还是担心Alden不能正确面对这个残酷的事实。

在随后的两年半中，Alden的病情不断恶化。起先他还能拄拐走路，后来就只能靠轮椅了。但他还照常来实验室上班，也从未停止过对科学的追求。讲课对他来说已经是非常闲难了，但他还坚持要讲，只是减少了一些课时数而已。除我以外，课题组里的人都不知道他的真实病情，还以为他患的是关节炎。他还坚持进行体育锻炼，经常到住家附近的残障人士专用泳池去游泳。1977年11月，就在他过世的前一天，他还

来实验室参加了感觉加工的讨论会。

Alden的去世对组里所有的人来说都是一个巨大的打击。在此后的20年里，我们几乎没有一天不谈到他。我做科研的步调也因此被打乱。至今我还经常想起Alden。

其实不只是我一个人保留着对Alden的怀念之情。每个人都喜欢他自嘲式的幽默、他的谦和与慷慨以及他源源不断的创造力。为了纪念Alden，我们在1978年成立了Alden Spencer奖，用以表彰50岁以下的优秀科学家。获奖者在哥伦比亚大学神经生物学和行为学中心的全体人员（包括所有职员、学生、博士后和教授）中选出。

Alden去世后的几年是我科研上硕果累累的几年。在外人看来，我可能是春风得意的。其实在这几年中我经历了无数丧亲之痛。在Alden去世的同一年，我爸爸也离开了人世，接着，1981年，我哥哥也走了。这些变故让我身心俱疲，很难全身心投入到科研工作中。可正是工作中遇到的挑战和激动人心的结果慰藉了我伤痛的心灵。

1979年，我儿子Paul要离家上大学去了，这对我来说无疑是雪上加霜。Paul七岁时我就鼓励他学下棋和网球，两样他都学得很好。我会下棋，能和他一起感受在棋盘上斗智斗勇的乐趣。但我不会打网球，为了跟他一起玩儿，我在39岁那年参加了网球班。我的球技虽然普普通通，但我能自得其乐，直到现在我还保留着打网球的习惯。自从Paul第一次拿起球拍那天起，我们就是一对好搭档。他高中毕业那年，球技已经相当不错了。那时他是我唯一的球友。他离开家之后，我们家就不再有男孩子进进出出了，也没人陪我下棋打球了。我只好把科研当成兴趣爱好了。

第16章 分子与短时记忆

1975年，也就是Harry　　Grundfest建议我研究单个脑细胞20年之后，我和同事们已经开始探讨记忆的细胞基础了。一次邂逅、一幅美景、一场讲演或者一份疾病诊断书是怎样进入记忆的呢？我们已经知道，记忆是神经回路内突触变化的结果：短时记忆是突触功能变化的结果，长时记忆还需要结构的变化。现在，我们已经不满足于现有的成就了，我们希望从分子生物学的角度揭开记忆之谜，也就是说，试图发现与短时记忆有关的分子基础。带着这个目标，我们踏入了一个完全陌生的领域。

探索新领域当然是冒险之举，但已有的工作基础为我建立了信心，我越来越肯定，我们在海兔身上建立的简单系统适合于记忆的分子生物学研究。我们已经在海兔神经系统这个大迷宫里找到一些头绪，理清了缩鳃反射的神经通道，并且成功地证明，该神经通道上的突触联系可以被学习强化。毫无疑问，在这座科学迷宫里，我们迈出的头几步是正确的。现在我们希望走得更远些，我们很想知道，在缩鳃反射的神经通道上，与短时记忆有关的分子机制是怎样的。

我们将目光锁定在感觉神经元与运动神经元之间的突触上，感觉神经元通过此突触将虹吸管的触觉传递给运动神经元，随后运动神经元发放动作电位，引起缩鳃反射。我们感兴趣的是，构成突触的两个神经元是否都与突触强度的变化有关。实际上，突触强度变化可能归功于感觉神经元，也可能归功于运动神经元。一方面，感觉神经元可以通过改变轴突末梢神经递质的释放量来改变突触强度；另一方面，运动神经元上受体数目和敏感程度的变化也能导致突触联系强度的变化。我们发现，其实只有感觉神经元参与了突触强度的改变：在持续数分钟的短时习惯化中，感觉神经元释放的神经递质减少；在短时敏感化中，感觉神经元释放的神经递质增多。

后来我们知道，这种神经递质就是谷氨酸，这是哺乳动物大脑中重要的兴奋性递质之一。感觉细胞通过增加谷氨酸释放量的方式增强了突触后电位，使突触后细胞更容易产生动作电位，起到易化缩鳃反射的作用。

感觉细胞与运动细胞间的突触电位只持续数毫秒。然而，海兔尾部受到电击后，谷氨酸释放量和突触传递可以持续增加达数分钟之久。数毫秒的突触电位怎么能引起数分钟的变化呢？当我和同事们正为这个问题感到困扰时，一些不寻常的事情引起了我们的注意。我们发现，在突触联系增强的同时，感觉细胞内存在着一个很慢的突触电位。这个慢电位可持续数分钟，明显不同于运动神经元中持续数毫秒的典型突触电位。不久后，我们又观察到，施加于海兔尾部的电击激活了另一类感觉神经元，也就是接收尾部信息的感觉神经元。在尾部感觉神经元和虹吸管感觉神经元之间有一组中间神经元，尾部感觉神经元通过这些中间神经元作用于虹吸管感觉神经元。我们观察到的慢突触电位正是来自于这些中间神经元的。我们不禁疑惑，这些中间神经元的神经递质是什么？

它们的神经递质如何促进感觉神经元末梢释放谷氨酸？

我们发现，这些中间神经元释放的神经递质是5-羟色胺。另外，中间神经元与虹吸管感觉神经元的的突触端形成突触。慢突触电位就产生在这个部位。不仅如此，中间神经元还通过此突触影响谷氨酸的释放量。事实上，直接向感觉和运动神经元之间的突触里加一些5-羟色胺，就能够模拟出慢突触电位以及继发的突触强化和缩鳃反射的增强。

释放5-羟色胺的中间神经元不直接参与行为的产生，它们通过增强感觉与运动神经元之间的突触联系来调控缩鳃反射的强度。所以我们将它们称为调控中间神经元。

上述发现让我们认识到，学习和记忆中存在着两种重要神经回路（图16.1）：介导回路（mediating circuit）和调控回路（modulating circuit）。对于前者，我们已经很了解了，而对后者还不怎么了解。介导回路直接产生行为，其本质是康德式的，其神经结构是由遗传和发育因素决定的。在我们的研究中，介导回路由虹吸管的感觉神经元、中间神经元以及鳃运动神经元组成。介导回路在学习过程中扮演学生，需要学习新的知识。调控回路的本质是洛克式的，它在学习过程中扮演老师。调控回路不直接参与行为的产生，但学习时，它会通过感觉与运动神经元之间的突触对行为进行微调（这是一种异突触调控）。电击海兔尾部时，调控回路指导海兔注意虹吸管上的刺激，因为虹吸管上的刺激可能威胁到动物的生命安全。看起来，调控回路是造成海兔过激反应的原因。我们将在后面的内容中看到类似的情况——在较复杂的动物中，调控回路是记忆的基本神经成分。

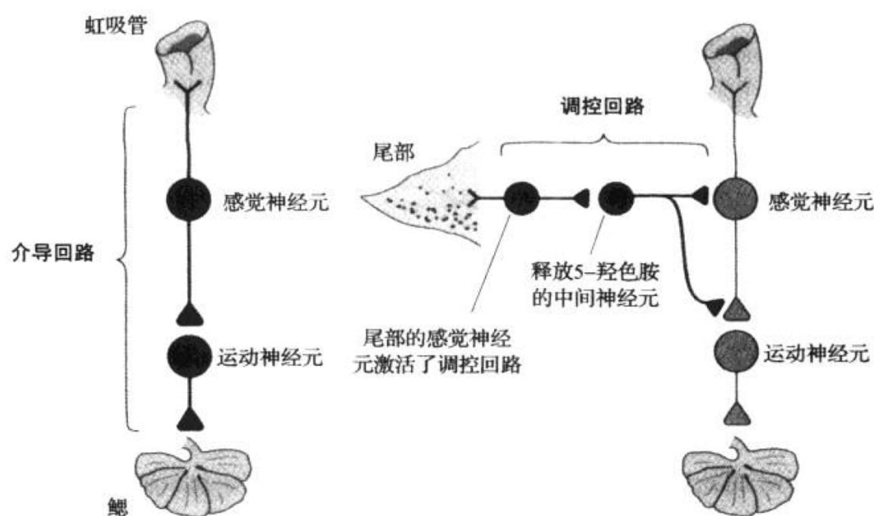


图16.1大脑中的两种回路。介导回路直接导致行为的发生。调控回路作用于介导回路，调节介导回路的突触强度。

5-羟色胺是敏感化学习的调控因子，这一事实让我感到很吃惊。要知道，1956年我与Dom Purpura合作的第一批实验研究的就是5-羟色

胺。事实上，在1956年春季纽约大学医学院举办的的学生节日，我还做了一个题为“皮层传入通路中的5-羟色胺电生理形式与LSD交互作用”的简短报告。排练时，Jimmy Schwarz还帮过我。人生有时就像一条盘山路，走了一圈，仿佛又到了起点，但实际上却是以个更高的起点。20年后，当我再次回到5-羟色胺的研究上，我带来了全新的科学问题和更加高涨的研究热情。

自从得知促进感觉神经元释放谷氨酸的神经递质是5-羟色胺的那一天起，我就知道，是进行记忆储存的生化研究的时候了。幸好，在这次新的科学探险中有Jimmy与我做伴，他给了我很多无私的指导。

回纽约大学之前，Jimmy曾在洛克菲勒大学研究过大肠杆菌。大肠杆菌是一种单细胞生物，现代生物化学和分子生物学的许多基本原则都是在大肠杆菌中发现的。1966年，Jimmy的科研兴趣转移到海兔上，开始研究海兔腹神经节细胞使用的神经递质。1971年，我们开始合作研究学习的分子机制。

在这段时间里，我相当于接受了生物化学再教育，Jimmy对我的帮助是不可估量的。我们都深受Louis Foxner的影响。数年前，Foxner在老鼠身上发现，长时记忆需要合成新的蛋白质，而短时记忆不需要。蛋白质是细胞里的工蜂，它们构成酶、离子通道、受体以及转运体系。为满足长时记忆形成新突触的需要，细胞必须合成新的结构蛋白。

我和Jimmy用海兔验证了Foxner的观点。我们选择虹吸管感觉神经元和鳃运动神经元之间的突触作为切入点。如果突触变化与记忆平行，那么在短时记忆中突触就不必合成新的蛋白质。这与我们观察到的现象相符。可是，究竟是什么介导了短时记忆呢？

Cajal指出，大脑中的神经元彼此相连，构成许多特定的神经通道。这种特异性在海兔身上得到了证实：特定的神经元以特定的方式彼此相连，构成了缩鳃反射的神经通道。Jimmy告诉我，这种特异性也存在于分子水平——也就是说，细胞内的各种分子以特定的方式彼此结合，构成细胞的基本功能单位。生化学家发现，细胞内的各种分子按照一定的次序发生反应，并以这种方式传递信号。信息沿着这条传导途径从细胞表面传递至细胞内部，正如信息沿神经纤维从一个神经元到另一个神经元一样。另外，这条传导途径是“无线”的，由分子介导。在细胞中飘浮的分子识别并结合到特定的目标分子上，改变后者的活性。

在数目尽可能少的一组神经元里捕捉学习是我早期的一个野心。我和同事们不仅实现了这个野心，还在单个感觉神经元里捕捉到记忆的简单成分。然而，即使在海兔这么简单的动物身上，每个神经元都含有数以千计的蛋白质和其他分子。究竟哪种分子与短时记忆有关？我和Jimmy讨论过很多可能性，最后将目光锁定在生化反应链上。我们怀疑，海兔尾部受到电击后，感觉细胞中特定的生化反应链被5-羟色胺启动，导致感觉细胞释放出更多谷氨酸。

这个生化反应链必须具备两个基本功能。首先，它必须将5-羟色胺的短暂作用转化为能够持续数分钟的信号。其次，它必须将细胞膜上的

信号传递到细胞内部，特别是轴突末端释放谷氨酸的那个部位。在1971年《神经生理学杂志》的一篇论文里，我们深入阐述了自己的观点，并指出，一种叫做cAMP（环磷腺苷）的分子可能与此有关。

cAMP是什么？我们怎么会想到它呢？那时候，人们已经知道，cAMP是肌细胞和脂肪细胞中负责信号传导的主要分子。Jimmy和我很清楚，自然界的大部分定律都是保守的一一不同的细胞或组织通常使用的类似的机制。克里夫兰（Cleveland）市Case Western Reserve大学的Earl Sutherland发现，肾上腺素在细胞膜表面引发的短暂生化反应可以发展为细胞内的持久变化。这种细胞内的长时变化正是cAMP增加的结果。

Sutherland取得的突破性发现就是现在广为人知的第二信使理论。该理论的突出贡献在于，它揭示了脂肪细胞和肌细胞表面的一种激素敏感型受体。早些时候，Bernard Katz报告了细胞膜上的另一种受体，即离子型受体。离子型受体上有离子通道。受体与特定的神经递质结合后，离子通道被打开或者被关闭，从而将化学信号转换为电信号。Sutherland发现的这类受体是代谢型受体，其上没有离子通道。代谢型受体的一端凸出在细胞外，负责识别其他细胞发出的信号，另一端伸入到胞浆中，与特定的酶结合。代谢型受体识别并结合了细胞外的化学信使后，细胞内的腺苷酸环化酶被激活，此酶使AMP环化，形成cAMP。

这个机制大幅度地扩大了细胞反应。代谢型受体只需结合一个化学信使，就能制造出数以千计的cAMP分子。然后，cAMP结合到关键蛋白上，在整个细胞范围内触发一系列反应。腺苷酸环化酶的作用可达数分钟。与离子型受体相比，代谢型受体的作用更强，作用范围更广泛，作用时间更持久。一般情况下，离子型受体的作用只能持续几毫秒，而代谢型受体的作用能持续几秒到几分钟，后者是前者的1000到10000倍。

Sutherland将与代谢型受体胞外端结合的化学信使称为第一信使，把细胞内的cAMP称为第二信使。他认为，第二信使将第一信使携带的信号从细胞表面转移至细胞内部，并在整个细胞范围内启动一系列反应（图16.2）。第二信使理论启发了我们，也许代谢受体和cAMP就是慢突触电位和谷氨酸释放之间的中间环节。

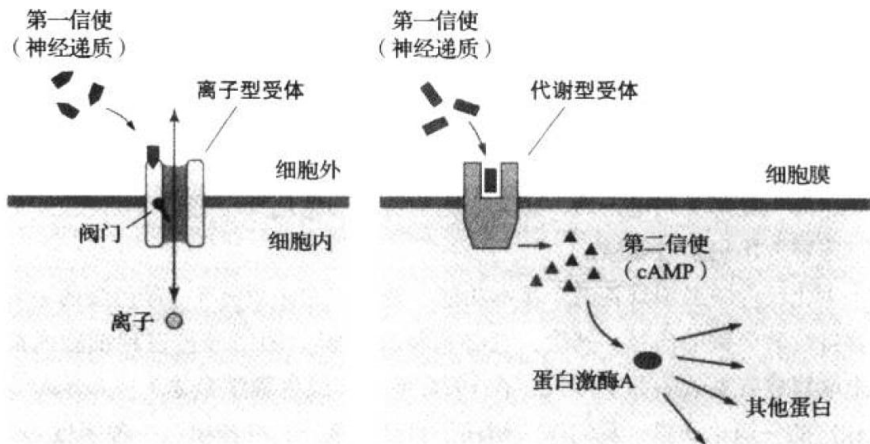


图16.2 Sutherland提出的两种受体。离子型受体（左）产生的变化持续数毫秒。代谢型受体（如5-羟色胺受体）通过第二信使发挥作用（右）。代谢型受体产生的变化持续数秒至数分钟，其作用波及整个细胞。

1968年，华盛顿大学（University of Washinglon）的Ed Krebs首次报告了cAMP的作用机制。cAMP与某蛋白激酶结合并激活该酶，Krebs称其为cAMP依赖型蛋白激酶或蛋白激酶A（因为它是人类发现的第一个蛋白激酶）。蛋白激酶的作用是给蛋白加上一个磷酸基，也就是人们常说的磷酸化过程。磷酸化影响蛋内质的活性，磷酸化后，某些蛋白被激活，某些则失活。Krebs发现，磷酸化过程是可逆的，它完全可以作为分子开关，控制蛋白的活性。

接着，Krebs又深入探讨了这个分子开关工作机理。他发现，蛋白激酶A含有4个单元——两个调控单元和两个催化单元。磷酸化是由催化单元完成的。调控单元不具备催化功能，它只是“坐”在催化中元上，抑制催化单元的活动。调控单元具有cAMP结合位点。当胞浆内的cAMP浓度增加时，调控单元结合了过多的cAMP分子。在大量cAMP分子的作用下，调控单元的形状发生改变，从催化单元上滑落，它对催化单元的抑制也因此而解除。

在上述研究的启发下，我们的脑海中逐渐浮现出这样一个问题：Sutherland和Krebs发现的机制只是局限于脂肪和肌肉细胞吗？在其他组织，比如脑组织中，是否也存在着同样的机制呢？如果在脑组织中也是这样的，这可是突触传递机制的一个新发现啊！

我们从Paul Greengard那里得到许多帮助。Greengard是一位天才的生化学家和生理学家，他原本在Geigy制药研究实验室做主任，后来调到了耶鲁大学。在上耶鲁之前，他在Sutherland的实验室里逗留了一年。Greengard意识到了这个潜在的神经传导机制的重要性。于是，从1970年开始，他就致力于在人鼠脑中中找代谢型受体。冥冥之中，有一种力量让他、Arvid Carlsson和我走到一起。2000年，我们三人凭借神

经系统内信号传导机制的研究获得了诺贝尔生现学或医学奖。

Carlsson是一位伟大的瑞典药学家。1958年，他发现多巴胺也是一种神经递质。另外，兔子脑内多巴胺浓度降低时，将表现出类似帕金森病的症状。Greengard研究代谢型受体时选择的就是多巴胺受体。他发现，脑内的多巴胺受体可激活腺苷酸环化酶，从而激活蛋白激酶A！

我和Jimmy Schwartz发现，在敏感化过程中，5-羟色胺也能开启第二信使信号传递过程。正如你已经看到的耶样，电击海兔尾部激活了释放5-羟色胺的中间神经元，接着，5-羟色胺促进感觉神经元合成cAMP，增高的cAMP水平可持续数分钟之久（图16.3）。到此为止，整个过程似乎变得清晰了：cAMP水平的升高持续多久，慢突触电位就持续多久，突触强度和行为反应的变化就持续多久。

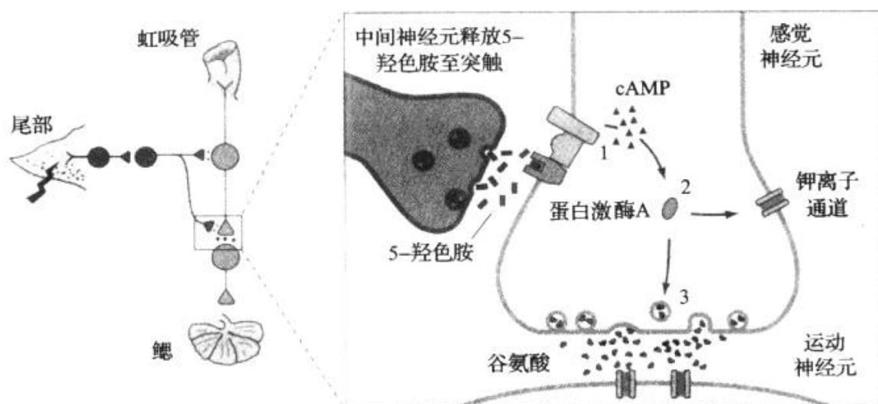


图16.3 短时记忆涉及的生化反应链。海兔尾部的电刺激激活了中间神经元，后者向突触内释放5-羟色胺。5-羟色胺穿过突触间隙，结合到感觉神经元的受体上，使感觉神经元合成更多的CAMP（1）。CAMP使蛋白激酶A的催化单元释放出来（2）。蛋白激酶A的催化单元促进谷氨酸的释放（3）。

1976年，我们获得了第一个支待cAMP参与短时记忆的直接证据。我们实验室有一位来自于意大利的博士后叫Marcello Brunelli，他证实了“5-羟色胺使感觉神经元内cAMP水平升高，促进突触释放更多谷氨酸”的假设。我们将cAMP直接注入到海兔的感觉细胞中，结果感觉细胞释放出更多的谷氨酸，感觉和运动神经元之间的联系加强了。事实上，无论我们采用哪种方式——注入cAMP、施加5-羟色胺或者刺激动物的尾部——突触联系的增强程度几乎是一样的。这项实验不仅证实了cAMP和短时记忆之间的联系，更重要的是，我们第一次在分子水平窥探到了学习的秘密。接下来，我们就可以使用上述研究成果来模拟记忆的形成了。

1978年，我和Jimmy与Greengand开展了正式合作。我们想弄清楚，cAMP是不是通过蛋白激酶A来发挥作用的。我们将蛋白激酶A拆开，直接把它的催化单元注入到感觉神经元里。前文提到，催化单元的功能是磷酸化。我们发现，注入催化单元的结果与注入cAMP完全相同

——谷氨酸释放量增加，突触联系增强。为进一步证实上述发现，我们将蛋白激酶A的抑制性结构注入到感觉神经元中，结果，即使向感觉细胞提供5-羟色胺，谷氨酸的释放量也不增加。我们的研究结果说明，cAMP和蛋白激酶A都能强化突触联系，而且它们也是突触强化所必需的。至此为止，我们已经认清了与短时记忆存储相伴的生化事件的前几个环节（图16.4）。

然而，我们还不知道5-羟色胺和cAMP是怎样引起慢突触电位的，也不清楚慢突触电位与谷氨酸释放之间的关系。直到1980年我遇到Steven Siegelbaurn后，才有机会去解决这些问题。Steve[36]是一位对技术很在行的青年生物物理学家，一直在从事离子通道的研究。我在巴黎的法兰西学院（College of France）做系列讨论时认识了他，我们谈得很投机。幸得老天帮忙，他那时刚好接受了哥伦比亚大学药理系提供的一个位置。他到纽约后，我立即决定与他合作，一起探讨慢突触电位的生物物理基础。

Steve发现了一个cAMP/蛋白激酶A的作用目标：感觉神经元中一种响应5-羟色胺的钾离子通道。我们将其命名为S通道，一来是因为它响应5-羟色胺，二来是因为Steve Siegelbaum发现了它。S通道存在于前突触端，感觉神经元处于静息状态时，S通道是打开的，对膜静息电位的形成起到一定作用。Steve发现，向细胞膜外添加5-羟色胺（第一信使）或者向细胞膜内注入cAMP（第二信使）/蛋白激酶A时，S通道关闭。慢突触电位正是S通道关闭的结果。

S通道关闭还有助于谷氨酸的释放。S通道开启时，它与其他钾离子通道一起参与膜静息电位的形成。在动作电位下降支，钾离子通过S通道流出细胞。然而，当S通道被5-羟色胺关闭时，钾离子向外运动的速度减慢，动作电位下降的速度因此减缓，整个动作电位的时程变长了。Steve的研究显示，动作电位的延长允许更多钙离子流入前突触端——Katz用乌贼进行的研究显示，钙离子是谷氨酸释放所必需的。此外，cAMP蛋白激酶A还直接作用于突触食囊，进一步促进谷氨酸释放。

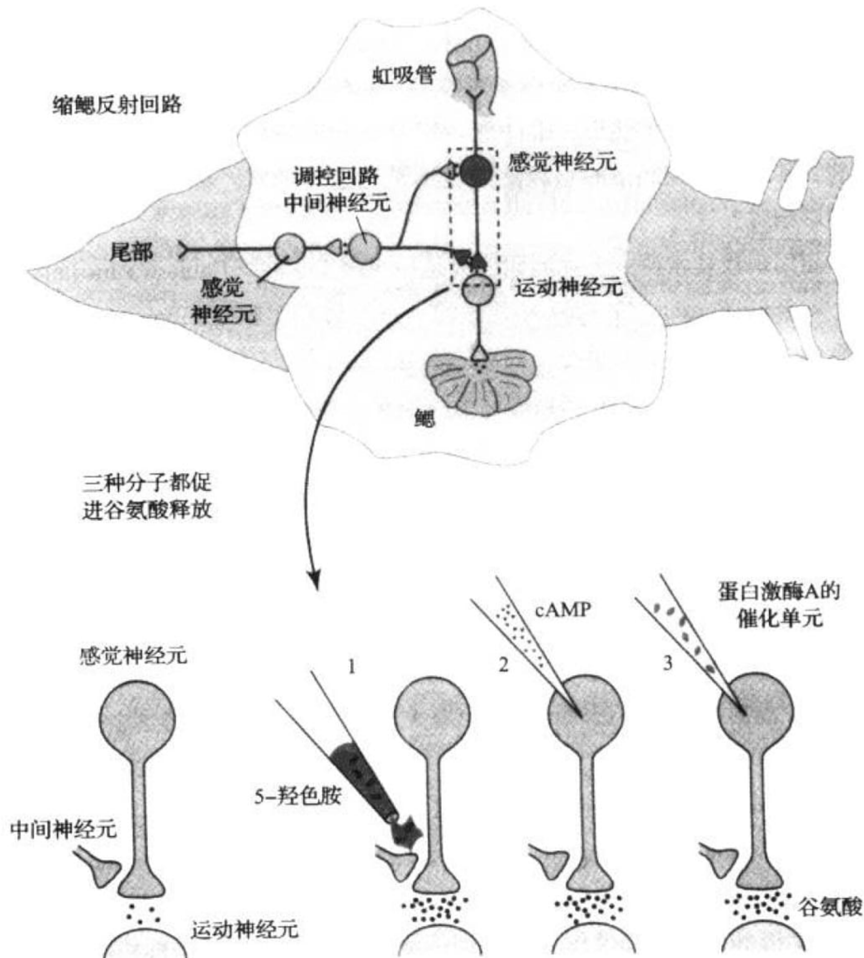


图16.4 与短时记忆有关的分子。向感觉神经元末梢提供5-羟色胺（1），向神经元内注入cAMP（2）,向神经元内注入蛋白激酶A的催化成份（3）,以上三种手段都能促进谷氨酸的释放。结果提示，这三种分子很可能都参与了短时记忆的存储。

不久后，果蝇的遗传学研究又为这些激动人心的发现提供了重要的补充。自从1907年哥伦比亚大学的Thomas Hunt Morgan首次使用果蝇（fruit fly，拉丁语为Drosophila）做遗传学研究后，多个世纪以来，果蝇一直是遗传学家最喜欢的实验动物。Morgan之所以选择果蝇，是因为这种动物具有体积小、繁殖周期短（繁殖一代只需12天）的特点。事实证明，他的选择十分明智，因为果蝇只有4对染色体（我们知道，人类有23对染色体），这使实验变得相对容易。果蝇研究早已证实，动物的许多生理特点都是遗传决定的，比如体形、眼的颜色以及运动速度等。如果说动物的外在特征是可遗传的，那么大脑控制下的心理特点是不是可遗传的呢？例如，记忆过程是否也受到基因的影响呢？

第一个使用现代技术研究上述问题的人是加州理工学院（California

Institute of Technology）的Seymour Benzer。在1967年他做的一系列精彩实验中，Benzer用化学物质诱发单基因突变，并评估突变对学习和记忆的影响。为了研究果蝇的记忆，Benzer的两个学生Chip Quinn和Yandin Dudai在训练动物时借鉴了经典条件反射的实验流程。他们将果蝇放置在一个盒子里，依次向它们呈现两种不同的气味。然后，他们将电击刺激和气味1配对呈现，教果蝇学会躲避气味1。最后，他们将果蝇转移到另一个盒子中，气味1和气味2的发生源分别位于这个盒子的两端。经过条件化学习的果蝇不愿意呆在含气味1的一端，所以只能呆在含气味2的一端。

通过上述训练流程，Quinn和Dudai获得了一种识别记忆缺陷的办法：有记忆缺陷的果蝇不记得气味1和电击之间的联系。到1974年为止，他们已经筛选出几千个突变体，并成功地分离出第一个与短时记忆缺陷有关的突变体。Benzer将这个突变体命名为dunce。1981年，Benzer的另一个学生Duncan Byers借鉴了我们的海兔实验，研究基因突变对dunce的cAMP通路的影响。他发现了一个与cAMP有关的基因。该基因突变后，突触中将累积大量cAMP。cAMP浓度过于饱和使突触变得不敏感，难以发挥最佳的功能。后续研究又获得了其他与记忆有关的突变体，它们都与cAMP通路有关。

尽管海兔研究和果蝇研究使用了不同的实验动物和实验方法，探讨的是不同的学习类型，但它们的结果却是互为补充、彼此印证的。结合两方面的研究结果可以看出，简单内隐记忆的细胞机制在进化中是相对保守的，这些机制在不同的动物中（也包括人类）以及不同的学习形式中都大抵相同。生物化学和分子生物学是研究这些机制的有力武器。

海兔和果蝇研究的结果还印证了另一条生物学基本原则：进化过程常使用旧有的细胞机制创造新的适应功能。实际上，cAMP通路并非记忆储存所独有。Sutherland的研究告诉我们，cAMP通路甚至不是神经系统所特有的；它在肠、肾脏以及肝脏中都发挥着作用，创造着持久的代谢变化。在全部已知的第二信使中，cAMP恐怕是最主要的一种。对于单细胞生物，比如大肠杆菌来说，它是最重要的、甚至是唯一的第二信使（cAMP在大肠杆菌中传递饥饿信号）。换句话说，记忆的生化机制并不是为记忆而生的。相反，在记忆过程中，神经元使用了一种通用的信号系统来实现突触的强化。

正如分子遗传学家Francis Jacob指出的那样，进化不是一名设计师，它不会发明一整套全新的机制来解决新问题。进化只是一名修补匠，它反反复复地使用旧有的基因解决新问题。进化的工作方式是，从众多随机突变中筛选出有益的突变，使蛋白质发生轻度改变或者使细胞内蛋白质的分布发生变化。实际上，有益突变在全部突变中所占比例甚小，大多数基因突变都是中性、甚至是有害的。为数不多的有益突变增强了生物的生存和繁殖能力，使持有该突变基因的生物在自然选择中占据优势。Jacob曾这样写道：

人们常常把自然选择比作工程师。其实这个比喻一点也不贴切。首先……工程师根据预先制订的计划行事。其次，工程师在设计新机器的

时候不一定非要以老机器为基础。比方说，灯泡不是从蜡烛发展而来的，喷气式引擎也不是从内燃机发展而来的……最后，工程师在新技术的帮助下重新制造了一个物体，其水准达到了当时的完美标准——至少优秀的工程师都是这样的。

进化的工作方式与工程师不同，它从不照着草稿制造东西。身边的东西就是它的材料，有时它稍微调整一下现有的系统，使其具有新的功能；有时它则是将几个系统组织到一起，构成一个更加复杂的系统。如果非要把进化比喻成什么，也许修补匠是最贴切的选择，也就是我们法语里的bricolage。工程师使用的原材料和工具都是事先规定好的，修补匠就不一样了，他们使用的都是一些零七八碎的东西……他们用纸板、绳子、木头片或者金属片等身边常有的东西制作出能用的物体。修补匠们并不刻意收集某些材料，他们却能运用零散的材料创造出意想不到的物体。如果他们用旧轮胎做出一把扇子，或者用破桌子做成一把阳伞，你完全不用感到意外。

生物通过对现有的分子进行简单修饰或调整分子间的相互作用来创造新功能。长期以来，人类的高级思维活动一直被视为自然界独一无二的功能，因此，许多早期神经学家希望在人类的大脑灰质中发现独特的蛋白质。然而，科学证明，人脑中几乎没有独特的蛋白质或者信号传递系统。脑组织含有的蛋白与身体其他组织含有的蛋白大致相同，几乎所有的大脑蛋白都能在其他组织中找到，这些蛋白质的功能也极为类似，即使对于大脑的特殊功能也是如此。例如，作为神经递质受体的蛋白质就不是脑组织所特有的。这就像搭积木一样，所有生物的思维和记忆都是由相同的结构单元构成的。

在1976年出版的《行为的细胞基础》一书中，我第一次系统地阐述了短时记忆的分子生物学基础。我在书中表达了自己的信念（甚至可以说是宣言）。为深入了解行为，我们必须使用彻底的还原法，这种研究方法已在生物学的其他领域中被证明是十分有效的。与此同时，Kuffler和Nicholls也出了一本名为《从神经元到脑》的书，他们在书中强调了分子生物学研究手段的重要性。Kuffler和Nicholls从细胞生物学的角度解释神经细胞的工作原理以及神经回路的形成，我则是侧重于将脑和行为联系起来。Steve也意识到了这种联系的重要性，并预见到神经生物学将向前迈进一大步。

1980年，我和Steve同时被奥地利生理学协会（Austrian Physiological Society）吸收为荣誉会员，并被邀清去维也纳访问。能和Steve同行让我感到很开心。和我一样，Steve也是维也纳之子，他是1938年逃离维也纳的。经Wilhelm Auerwald教授介绍，我们认识了维也纳大学的医学专家们。Auerwald教授在学术上的建树可以说是普普通通的。他听我们讲完逃离维也纳的经历后毫无反应，仿佛这是再平常不过的事了。他倒是饶有兴致地谈到Kuffler曾经在维也纳学医的事，还提到了我曾经居住过的Severingasse。这个地方正好环绕了他们大学的一角。但是，他对我们背井离乡的无动于衷严重地伤害了我和Steve，我们已经不再有兴致应付他了。

两天后，我们从维也纳乘船，沿多瑙河到布达佩斯参加国际生理学家大会。Steve在会上做了一个极精彩的报告。回想起来，这是Steve参加的最后一个重大会议了。1980年10月，他游泳归来后，因心脏病突发猝死在马萨诸塞州Woods Hole的家中。

听到这个消息后，神经科学界的大多数人都倍感震惊和悲痛。我们中的很多人都曾受惠于他，而且在不同程度上依赖着他。Steve的爱徒Jack McMahan说出了许多人的心声："他怎能就这样走了？"

那年11月，我作为神经科学学会主席与大会委员会一起组织了那一年的年会。Steve过世几周后，大会在洛杉矶开约1万名神经科学家参加了大会。为纪念Steve，David Hubel在会上发表了令人难忘的演讲。他用幻灯片和精彩的语言展示了Steve非凡的成就、无与伦比的洞察力和大方慷慨的为人。Steve对我们来说太重要了。我认为，从那以后，美国神经科学界再没出现过像Steve Kuffler一样德高望重的人了。McMahan为他的导师组织编纂了一本纪念文集，在我写的那部分中，有这样几句话："写这段文字时，我仍然能够感觉到他的存在。自Alden Spencer之后，还没有哪位同事的离开让我感到如此怀念。"

Kuffler的过世标志着一个时代的结束。在过去的这个时代里，神经科学界还不算庞大，科学家们也还只是在脑细胞上做些文章。Steve过世时恰逢分子生物学和神经科学开始彼此融合的年代，这次重大变革使两个学科领域的覆盖面都得以扩展，从业人数也大幅度地增加。我本人的工作也反映了这次变革：1980年，我中止了很多学习和记忆的细胞学和生化学研究。到那时为止，我已经弄清楚，学习触发5-羟色胺释放，5-羟色胺又导致cAMP浓度升高和神经递质释放量增多，但这些变化只能持续数分钟。我们知道，长时易化可持续数日至数周。据此推测，在长时记忆里一定存在着更多变化，这叫变化也许还涉及基因的表达和解剖结构的改变。出于以上考虑，我转向了基因研究。

走到这一步并非偶然。长时记忆特别能激发我的想像力。为什么有些人、有些事能让我们记一辈子呢？说到这里，我想到了Denise的母亲Sara Bystryn。她十分热爱装饰艺术，喜欢新奇的家具、花瓶和灯具。她挑选装饰艺术的品位对家人产生了不小的影响。显然Sara极少跟我谈论科学，但她似乎能感觉到我对基因和长时记忆的兴趣。

1979年11月7日，也就是我50岁生日那天，Sara送给我一个漂亮的维也纳花瓶，花瓶的制造者是Teplist（图16.5）。她还为我写了一些赠言：

亲爱的Eric，

Teplist是制作花瓶的人

上面景色是维也纳的森林

森林里无处不散发着思乡的愁绪

那树

那花

那光

那夕阳

都带给你不尽的回忆

无时无刻

不让你回到儿时的往昔

孩童时的你曾在佛岱尔丛林旁嬉戏

希望这份乡愁能让你暂时忘掉生活中的烦恼

爱你的，

Sara

瞧，Sara Bystryn已经替我规划好工作方向了。



图16.5 Teplist花瓶。（Eric Kandel的个人收藏品）

第17章 长时记忆

Francois Jacob曾将科学工作分为两类：日科学（day science）和夜科学（night science）。日科学的逻辑性很强，科研人员严格地按照逻辑推理设计实验。jacob说，“日科学的逻辑推理就像一串咬合紧密的齿轮，它们的运转必然会带来结果。”与日科学相比，夜科学“就像一个充满各种可能性的车间，负责为科学提供有用的素材。在这个车间里，人们凭感觉获得科学假设”。

到了20世纪80年代中期，我们的海兔短时记忆研究似乎已经走到了日科学的尽头。我们成功地追踪一个简单习得反应至神经元和突触水平。我们还发现，学习改变了感觉和运动神经元之间的突触联系强度，并通过这种方式形成短时记忆。突触里原有的蛋白质和分子参与了短时记忆的形成。我们发现，cAMP和蛋白激酶A促进感觉细胞末梢释放出谷氨酸，而谷氨酸释放量增加是短时记忆形成的要素之一。总之，我们成功地用海兔建立起一套实验系统，由于系统中的分子成分已经揭示清楚，人们可以利用它设计逻辑严密的实验。

然而，一个长期困扰我们的重要问题尚未得到解决：短时记忆是怎样转化为持久的长时记忆的？或许现阶段我只能从夜科学的角度考虑这个问题。有好几个月，我一直沉浸在漫无边际的冥想中，试图冲破日科学的局限找到一条解决途径。

Jimmy Schwartz和我已经发现，长时记忆的形成需要合成新蛋白。我有一种预感，或许从感觉细胞的遗传物质入手解读长时记忆是一个可行的办法。这意味着我们需要在神经元的分子迷宫里走得更远些：直至富含遗传物质、控制遗传活动的细胞核。

我曾在寂静的深夜里遐想，如果能借助分子生物学的先进手段来聆听基因与突触之间的对话，这将是多么有意思的一件事啊。凭我的直觉，这样做应该是顺应潮流的。到了1980年，分子生物学已经成为生物学的主流力量。可以预见，它的影响将迅速扩展到神经科学领域，促进神经科学的发展。

为什么分子生物学（特别是分子遗传学）如此重要呢？遗传学的起源可追溯到19世纪50年代，孟德尔（Gregor Mendel）是第一个窥探到遗传秘密的人。他发现，亲代的遗传特点通过一些彼此独立的遗传单元传递给子代，现在我们知道，这些遗传单元其实就是基因。大约在1915年左右，Thomas Hunt Morgan在果蝇中发现，基因位于染色体上，每一个基因占据染色体上的一个位点。在果蝇以及更高等的动物中，染色体是成对的：一条来自于母亲，一条来自于父亲。对于每一个基因，子代都有两份，分别由父亲和母亲提供。1942年，生于奥地利的理论物理学家Erwin Schrödinger在都柏林做了一系列重要演讲，后来演讲的内容被收录到《生命是什么？》的书中。他指出，不同动物之间或动物与人类之间的差异由基因决定，基因赋予每种动物独特的属性，它们以稳定的形式编码生物信息，确保这些信息能够成功地复制并传递给子代。当

细胞分裂时，一对染色体彼此分开，然后每条染色体上的基因都精确地复制到新染色体上。生命的要义——保留并传承生物信息——是通过染色体的复制和基因的表达实现的。

受到Schrödinger的影响，许多物理学家都转向了生物学研究。另外，他的思想还促进了生物化学的转型。转型前，生物化学主要关注酶和细胞内能量的转化（也就是说，细胞如何利用能量）；转型后，信息的传递（细胞内生物信息的复制、传递和修饰）受到了更多关注。到1949年为止，人们发现了许多与遗传有关的神经科和精神科疾病，比如亨廷顿病、帕金森病、抑郁症和精神分裂症等。看起来，基因是所有生物学现象的核心问题，其中也包括与大脑直接相关的心理学现象。

基因的本质是什么呢？基因由什么构成？1944年，洛克菲洛研究所的Oswald Avery、Maclyn McCarty和Colin MacLeod取得了突破性进展。他们发现，基因的组成成分是脱氧核糖核苷酸（deoxyribonucleic acid，DNA），而不是多数生物学家设想的蛋白质。

9年后，在1953年4月25日，James Watson和Francis Crick在《自然》上公布了DNA的结构模型。在生物学家Rosalind Franklin和Maurice Wilkins拍摄的X-射线衍射图的帮助下，Watson和Crick推断出，DNA由两条长链构成，两条链相互缠绕，形成螺旋型的结构。他们知道，DNA的双螺旋结构是由4种反复出现的核苷酸构成，它们含有不同的碱基，分别是腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）、胸腺嘧啶（T）和胞嘧啶（C）。Watson和Crick设想，基因中编码遗传信息的元素可能就是这4种核苷酸。后来他们发现，DNA的双链是互补的，一种碱基只能特异性地与互补链上的另一种碱基结合，形成一个碱基对。具体地讲，腺嘌呤只能与互补链上的胸腺嘧啶结合，而鸟嘌呤只能与互补链上的胞嘧啶结合形成碱基对。一串碱基对牢牢地将两条DNA链联系在一起。毋庸置疑，Watson和Crick提出的DNA双螺旋模型和他们的惊人发现对当代分子生物学起到了多么深远的影响。

Watson和Crick将Schrödinger的思想纳入到分子生物学的框架内，分子生物学从此起飞了。正如Schrödinger设想的那样，基因的主要行为就是复制自己。Watson和Crick用这样的句子结束了他们的经典论文：“我们立刻注意到，我们提出的碱基配对方式提示了一种遗传物质复制机制。”现在，这句话已经是名句了。

Watson和Crick的双螺旋模型向我们展示了DNA的复制方式。复制时，双链DNA要先解开成为两股链，然后以每条链为模板合成新链。我们称原来的两股DNA链为父链，新合成的两股DNA链为子链。由于碱基配对的方式是固定的，那么当父链的碱基序列已知时，我们就能推出子链的碱基序列：A对应T，G对应C。随后，子链也可作为模板合成新链。细胞分裂时，DNA以这样的方式扩增，获得多个自身拷贝，并将这些拷贝分配到各个子代细胞中。这种复制形式存在于所有组织细胞中，其中也包括精子和卵子。我们知道，精子和卵子是生殖细胞，因此，这种复制方式确保了生物体自我复制的能力。

Watson和Crick还进一步阐述了蛋白质合成的机制。他们推断，DNA的碱基序列中携带着蛋白质的密码，指导着蛋白质的合成。复制时，基因携带的密码通过合成互补链的方式被“读出”。然而，正如后来的研究显示的那样，在蛋白质合成过程中传递遗传密码的分子并不是DNA，而是一种叫做信使RNA（核糖核苷酸）的分子。像DNA一样，信使RNA也是由4种核甘酸组成的。其中三种核苷酸的碱某与DNA完全一样——腺嘌呤、鸟嘌呤和胞嘧啶，但胸腺嘧啶被尿嘧啶取代。DNA的两股链彼此分开后，只有其中一股被转录成为信使RNA。细胞再根据信使RNA的碱基序列合成蛋白质。就这样，Watson和Crick阐明了分子生物学的中心法则：DNA制造RNA，RNA制造蛋白质。

接下来，科学家们希望能够破译信使RNA的遗传密码，也就是说，信使RNA是根据怎样的原则被翻译成蛋白质的（其中当然包括与记忆储存有关的蛋白质）。1956年，Crick和Sydney Brenner满怀热情地投入到这方面的工作中，试图阐明DNA的4种核苷酸是如何编码组成蛋白质的20种氨基酸的。他们推算了各种可能性，可能性之一是，1种核苷酸编码1种氨基酸（一对一系统），如果是这样，4种核酸最多只能编码4种氨基酸。可能性之二是，2个核苷酸编码1种氯基酸，如果是这样，4种核苷酸最多编码16种氨基酸，还是不能满足要求。最后，Brenner指出，遗传密码只能是三联子系统了——3个核苷酸的组合编码1种氨基酸。然而，三联子系统的编码能力又超出了实际需要，它提供的组合方式多达64种。Bruner推测，可能存在着几种组合形式对应一种氨基酸的情况。

1961年，Brenner和Crick证实遗传密码的确是由三联子构成的。但是他们没有说明，哪个三联子对应哪个氨基酸。在同一年的晚些时候，国家健康研究院的Marshall Nirenberg和威斯康星大学（University of Wisconsin）的Gohind Khorana回答了这个问题。他们使用生化手段破译了遗传密码，找到了每种氨基酸的三联子组合，最终验证了Brenner和Crick的理论。

20世纪70年代末，哈佛大学的Walter Gilbert和剑桥大学的Frederick Sanger发明了一种快速检测DNA碱基序列的新技术。这是一项很了不起的发明。从此，人们就能相对容易地读出某段DNA的碱基序列，并推测出这段基因编码的蛋白质。借助这项新技术，科学家们观察到，相同的DNA序列出现在不同的基因里，为各种不同的蛋白质编码完全一样或相似的区域。人们将这些可识别的区域称为结构域。相同的结构域行使相同的功能，无论它们出现在什么样的蛋白质中。现在，科学家们已经能够根据基因的碱基序列大致推测出蛋白质的某些重要信息，比如，这个蛋白质是不是激酶、离子通道或者受体。此外，通过比较蛋白质的氨基酸序列，还能推断出两种蛋白质的相似程度。

人们比较了很多物种的基因序列后，一幅描绘细胞工作机理和信号传递机制的蓝图逐渐浮现出来，为更好地理解生命过程构建起了一个理论框架。尤为重要的是，上述研究再次显示，不同的细胞（从大处看则是不同的生物）由相同的物质构成。例如，所有的多核生物都有合成

cAMP的酶，都有激酶和离子通道。实际上，线虫、果蝇和海兔拥有人类基因组中约一半的基因。鼠与人的基因相似度为90%，而高等猿类与人的基因相似度达到了98%。

继DNA测序之后，DNA重组和基因克隆是分子生物学的又一项重大突破，也是吸引我进入这个领域的重要原因。DNA重组和克隆技术为人们识别基因的功能提供了很多方便。为识别某基因的功能，我们先要从人、老鼠、蜗牛或其它动物身上将目标基因分离出来：首先在染色体上定位该基因，然后使用合适的分子剪刀（也就是酶），将这段DNA从染色体上剪下来。

第二步是大量复制基因，即克隆。克隆时，上一步得到的DNA被接合到其它生物（如细菌）的DNA上，形成重组DNA（两种不同生物的DNA组合到一起）。由于细菌的基因组复制速度快，每20分钟就分裂一次，这样人们就能在短时间内得到一段基因的大量拷贝。最后一步是将基因携带的密码翻译成蛋白质：只要读出该基因的碱基序列即可。

1972年，斯坦福大学的Paul Berg首次合成了重组DNA分子。1973年，加州大学旧金山分校的Herbert Boyer与斯坦福大学的San Francisco和Stanley Cohen在Berg技术的基础上发明了基因克隆。1980年，Boyer成功地将人胰岛素基因结合到细菌中。从此以后，人们就能随心所欲地制造胰岛素了。毫无疑问，这项技术带来了生物技术工业。Jim Watson——DNA结构的发现者之一这样评价道：

我们想要像Word程序那样编辑DNA：剪切、粘贴、复制……在我们破译了遗传密码后……六七十年代涌现出大批成果，它们突然在1973年汇合到一起，形成“重组DNA”技术——编辑DNA的技术。这可不是普通的实验室技术。科学家们突然拥有了裁减缝合DNA分子的能力，能够创造出自然界里本没有的分子。从这个意义上说，我们“扮演了上帝”。

不久后，这些非凡的技术以及在细菌、酵母或其它非神经细胞中解析基因和蛋白质功能的新理念受到神经科学家们的欢迎。特别是我，准备使用这些技术和实验方法研究大脑。在这方面我毫无经验——对我来说，这无疑是夜科学。即便是这样，我仍然能感受到分子生物学强大的力量。

第18章 记忆基因

三件事情促成了我借助分子生物学手段研究记忆的计划，使我走出夜科学，进入日科学。第一件事发生在1974年，我离开纽约大学，到哥伦比亚大学临床医学院接替我导师Harry Grundfest的位置。这个学院具有优良的医学传统，在神经科学和精神科学方面实力雄厚。它成立于1754年，是全美排名第五的老校，原名为国王学院（King’s College）。该学院还是第一个有资格颁发医学学位的大学。另外，Denise在那里工作（也许这才是我调到那里的决定性因素）。为此我们在里佛岱尔买了一所离学院近的房子。比起在纽约大学工作的时候，我每人花在上下班路上的时间少了许多，而且我和Denise终于能够在一个机构工作了。

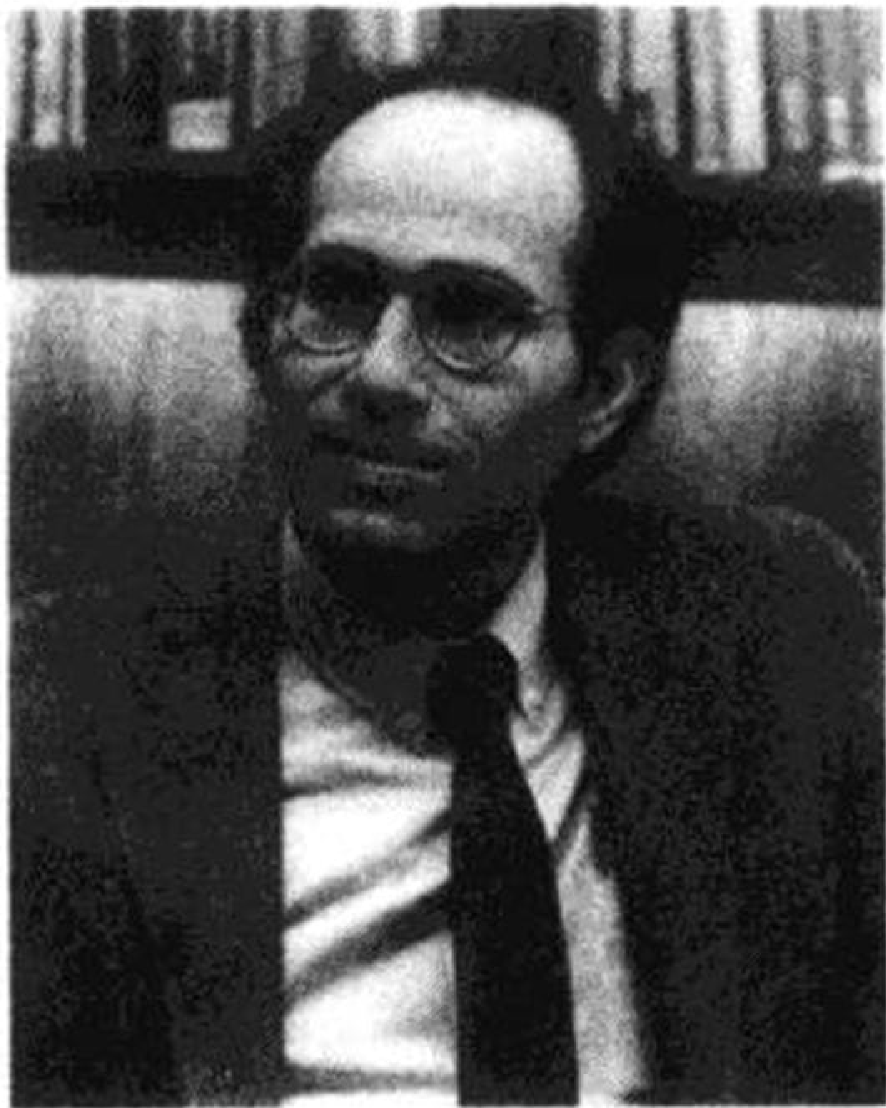


图18.1 Richard Axel（生于1946年），哥伦比亚大学的同事兼好友。在我和他的合作过程中，我学习了很多分子生物学知识，而他则转向了神经系统的研究。2004年，Richard和Linda Buck（生于1947年）凭借他们对嗅觉系统的研究获得了诺贝尔生理学或医学奖。（选自Eric Kandel个人收藏）

第二件事发生在我来进伦比亚大学之后，我遇到fRichard Axel（图18.1）。在我的科研生涯中，曾经遇到过几位贵人，在不同阶段引领我走入新的领域，在生物学研究生涯的第一个阶段中，是我的导师激励我从细胞水平研究大脑的功能。后来，是Schwartz引领我进入第二个阶段探索短时记忆的生化机制。Axel也是这样一位贵人，他引领我进入生物学研究生涯的第三阶段——探索长时记忆中基因与神经元突触的互动关系。

我认识Richard是在1977年的一次终生制评定委员会（tenure committee）的会议上。会议临近结束时，他走过来对我说：“我已经厌倦基因克隆了。我想做些跟神经系统有关的东西。我们两个应该谈谈，或许能从分子生物学的角度探讨一下人是怎样走路的。”在我看来，他的提议是那么天真、那么野心勃勃，就像我当年向Grundfest提出做本我、自我和超我的生物学基础一样。无论如何，我觉得有义务告诉他，现在还不到研究行走的分子机制的时候。但是，如果他感兴趣，可以考虑一下海兔的简单行为，比如缩鳃反射、喷墨或者产卵什么的。

随着接触次数的增多，我发现，Richard是个能力很强、有趣而且慷慨的人。Robert Weinberg曾经在一本讨论肿瘤起源的书中高度赞扬了Richard的能力和求知欲：

体型瘦长，有些驼背，长着一张消瘦的脸，总是戴一副闪亮的钢架眼镜，这让他的脸显得愈发消瘦。Axel……是“Axel综合征”患者。这是我仔细观察后给他下的诊断，现在我们实验室的人都知道这个综合征了。开始时，是他在学术会议上的表现引起了我的注意。

每逢学术会议，Axel总要坐在第一排，仔细聆听报告人的每一句话。报告人讲完后，他总是用推敲过的字眼，慢条斯理地提出一些尖锐的问题。他的问题往往直指报告的核心，毫不留情地揭露出研究的薄弱环节。这样的提问自然会让某些人觉得不舒服。

上面这段描述中，除了眼镜外（Richard一直戴金边眼镜），其它的都基本正确。然而，Richard对学术界的贡献远不止是“Axel综合征”。实际上，他创造了一种重要的重组DNA技术。借助这种技术，人们可以把任何基因移植到任何组织细胞中。这就是众所周知的共转染（co-transfection）技术。现在，共转染技术在科学研究和制药工业两方面都得到了广泛的应用。

Richard也是一位音乐剧迷。我们成为朋友后，曾一起看过几场音乐剧，每次都没买票。我们第一次去时，歌剧院正好上演瓦格纳（Wagner）的《女武神》。Richard不让我走正门，非得走车库和剧场之间的门。门口的检票员认识Richard，居然放我们进去了。然后我们

躲到乐池里，直到灯光变暗才走了出来。另一个检票员也认出了Richard，他不但没罚我们钱，还指给我们两个空座位。我看到Richard偷偷塞钱给检票员，但Richard不愿意告诉我具体的数目。音乐剧固然很精彩，但我总是静不下心来，担心第二天《纽约时报》上可能出现这样一个标题：“哥伦比亚大学两教授看戏逃票”。

合作工作开始后不久，Richard曾询问过他实验室的成员：“有谁想学神经生物学？”只有Richard　Scheller站了出来，后来他成为我们联合培养的博士后。事实证明，Scheller的加入对我们来说是件好事——他大胆且富有创造力，要不然怎么能自告奋勇研究大脑呢？Scheller也有一定的基因工程背景。本科期间，他就参与过重大技术革新项目。此外，他还毫无保留地帮助我学习分子生物学。

当初我和Irving Kupfemmnn研究海兔各种细胞的功能时，我们发现了两个对称的神经细胞簇，每个细胞簇中含有约200个同样的细胞，我们将这些细胞称为袋细胞（bagcell）。Irving发现，袋细胞释放的某种激素具有促排卵的作用。大家都知道，排卵是海兔的本能行为，具有固定的模式。排出前，海兔的卵被包裹在一些长胶质链中，每条链里卵的数目达到100万以上。在促排卵激素的作用下，海兔将胶质链从头附近的生殖孔里排出，同时它的心率和呼吸都加速。当胶质链的一段已经出现在体外后，海兔会用嘴叼住它，并前后摆动头部，协助它继续排出。海兔将排出的卵揉成一团，甩到岩石或海藻上。

Scheller成功地分离出控制排卵的基因，并且证明，该基因编码了一种在袋细胞里表达的多肽激素，或者说是短氨基酸链。Scheller人工合成了这种激素，并将其注入到海兔身体中，随后观察到了海兔排卵的全过程。这个成就在当时可是非比寻常的，它说明一段短氨基酸链就能触发一种复杂行为。首次合作的成功使我和Richard信心百倍，也点燃了我进一步探索分子生物学迷宫的欲望。

20世纪70年代早期，我将细胞神经生物学和学习联系到一起。70年代末，我、Scheller以及Axel合作的研究让我们都确信，分子生物学、神经生物学和心理学应该结合起来构成一门新的行为分子科学（molecular science of behavior）。我们在第一篇有关排卵的论文中提出了这个想法：“我们介绍了一个有用的海兔实验系统，通过这个系统，人们可以研究与已知行为有关的基因，探讨该基因的结构、表达和调控。”

与Scheller和Richard合作的项目让我更多地接触到重组DNA技术，后来这项技术在我的长时记忆研究中成为关键。另外，在合作过程中，我和Axel建立起良好的工作关系和个人友谊。2004年10月，也就是我获诺贝尔奖4年后，Richard和他以前的博士后Iinda　Buck也获得了诺贝尔生理学或医学奖。听到这个消息后，我真心替他高兴。他和Linda的工作的确为分子神经生物学做出了杰出的贡献。他们发现，老鼠的鼻子中有上千种嗅觉感受器。嗅觉感受器数目之多、分布之广远远超出了人们的想像。然而，这也顺理成章地解释了我们分辨气味的能力。他们的发现还表明，大脑对气味的加工开始于嗅觉感受器。后来Richard和Linda

都没有放弃嗅觉感受器的研究，各自做了一些实验，试图证明嗅觉系统各神经元之间的联系。

第三件推动我达成目标的事情发生在1983年，刚刚就任霍华休斯医学研究中心（Howard Hughes Medical Insititute）主席的Donald Fredrickson请我加入一项新兴学科——分子认知科学（molecular cognition），并和Schwartz、Axel一起构成一个核心小组。受到霍华休斯医学研究中心支持的研究小组很多，分散在美国各地。每个小组都按其所在地命名，我们组就顺理成章地成为哥伦比亚霍华休斯医学研究中心。

Howard Hughes是一位古怪但富有创造力的实业家，拍电影和设计飞机都是他的爱好，他本人也是位飞行家。他从父亲那里继承了休斯工具公司，并把公司发展成为庞大的商业帝国。他在工具公司里成立了一个飞行器部门——休斯飞行器公司，后来这个部门变成了美国最大的防御系统承包商。霍华休斯医学研究中心也是他成立的医学研究机构，1953年，他将整个飞行器公司都送给了该研究中心。1984年，也就是休斯去世8年后，该研究中心成为全美最大的生物医学研究私人资助机构。到2004年，该中心的资助额度已达110亿美元，受惠的科学家人数达到350人，其中有100人是美国科学院院士，有10人是诺贝尔奖获得者。

霍华休斯医学研究中心的口号是“为人，不为项目”。他们相信，科学的繁荣昌盛应归功于研究者，有能力的科研人员应得到充足的研究资源和自由的学术空间，这样才能激励前沿科学的发展。1983年，该中心提出了三个创新方向，分别隶属于神经科学、遗传学和代谢调节领域。他们邀请我做神经科学方面的高级研究人员，这个机遇对我后来的研究生涯产生了重大影响。我想这件事对Axel也有着同样重大的影响。

哥伦比亚霍华休斯医学研究中心的成立让我们有机会招聘到哈佛大学的Tom Jessell和Gary Struhl，并把Steven Siegelbaum留在了哥伦比亚大学。他们为休斯研究中心以及神经生物和行为学中心汇入了新鲜血液。Jessell迅速成长为脊椎动物神经系统发育领域的学科带头人。在一系列杰出的实验中，他找出了决定脊髓神经细胞身份的基因，他研究的细胞正是Sherrington和Eccles研究过的细胞。他接下来证明，这些基因还控制了轴突的生长和突触的形成。Siegelbaum的兴趣点在离子通道上，他主要研究离子通道与神经细胞兴奋性以及突触联系强度之间的关系，并探讨神经递质在这些机制中的调节作用。Struhl则发明了一套新颖的遗传学方法，探讨果蝇体型的形成机制。

现在，技术和资金都已经到位，我可以尝试着探讨基因与记忆的问题了。从1961年起，我的研究策略一直没变：在尽可能小的神经细胞群里捕捉记忆，使用微电极记录各神经细胞的电活动。我们能在活体动物中记录单个感觉细胞和单个运动细胞的活动，记录时间可达数小时。对短时记忆来说，数小时的记录时间已经足够了，然而，对于长时记忆，记录时间至少要达到一天以上。为了研究长时记忆，我们必须找到一种新的研究方法。这时，我把目光投向了感觉细胞和运动细胞的组织培养

上。

培养感觉和运动细胞可不是一件容易事，我们不能直接把这些细胞从成年动物身上取下来进行培养。因为成熟细胞不易在培养基中存活，所以我们必须从幼小的动物身上取细胞。适宜的培养环境也是必不可少的。博士生Arnod Kriegstein在这方面取得了突破性进展。就在我们实验室搬到哥伦比亚大学前，Kriegstein成功地在实验室条件下将海兔胚胎培养为成虫。要知道，这件事困扰生物学家们一个世纪。

海兔的发育经历了几个阶段。在幼虫阶段，它们的身体是透明的，能在水中自由游动，以单细胞海藻为食。完全成熟前，海兔还要经历一个过渡期，这时它的身体形态经接近成年期了，并且像成年期一样靠蠕动前进，以海草为食。为了完成这个重大的转变，海兔幼虫必须栖息在一种具有特殊化学物质的海草上。在Kriegstein之前，还没有人在自然状态下观察到过渡期海兔，因此也没人能完全弄清海兔的发育过程。Kriegstein在野外观察未成年海兔时发现，它们常选择某种特殊的海草作为栖息地。为了查明原因，他人为地将海兔幼虫放置在这种海草上。他发现，暴露于这种海草后，海兔幼虫很快进入到过渡期（图18.2）。1973年，Kriegstein在一次学术讨论会上公布了他的发现，原来，受到海兔幼虫青睐的水草是一种叫做太平洋凹顶藻（Laurencia pacifica）的植物。在演讲中，Kriegstein描述了海兔幼虫变形的全过程，包括寻找太平洋凹顶藻、栖息、吸取海藻上的化学物质等步骤。参加会议的人都是第一次看到海兔幼虫的图片，当时我不禁赞叹道，“所有生物的婴儿都是美丽的！”我想当时在场的人都不会忘记那次会议。

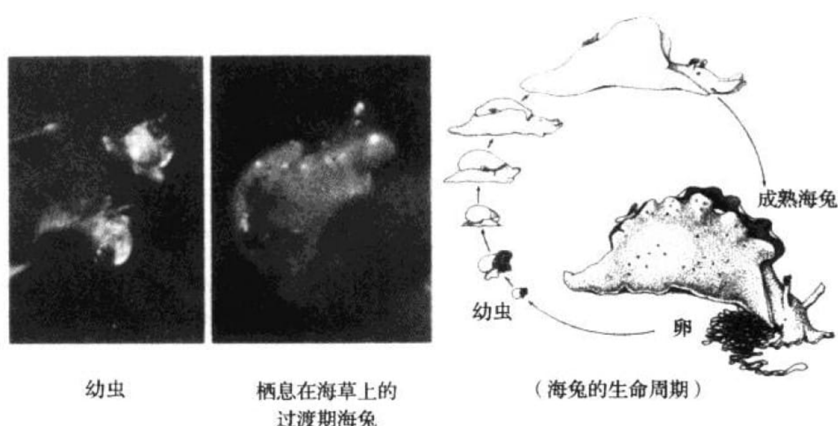


图18.2 海兔的生命周期。海兔幼虫栖息在一种特殊的水草上（太平洋凹顶藻），并从海草上吸取变形所必需的化学物质。（自《行为的细胞基础》 E.R.Kandel，W.H.Freeman and Company，1976。）

Kriegstein取得这个重要发现后，我们开始在实验室里种植水草，培养海兔幼虫。很快地，海兔幼虫的数量就可以满足培养神经细胞的需要了。接下来我们面临的主要问题是——如何在培养基中培育神经细胞，并且它们之间长出突触。我的一个已毕业的学生Samuel Schacher接手了这个工作。在两个博士后的帮助下，Schacher很快就培养出了参与缩鳃反

射的各种神经元：感觉神经元、运动神经元和中间神经元（图18.3）。

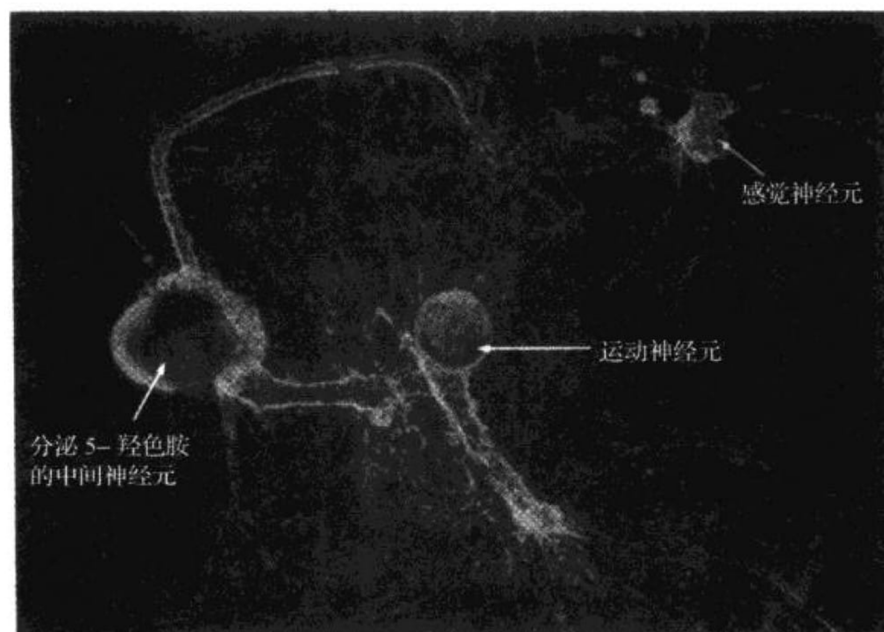


图18.3 使用人工培养的单个神经细胞研究长时记忆。在培养基中，感觉神经元、运动神经元和分泌5-羟色胺的中间神经元也能形成突触，复制了缩鳃反射的介导回路和调控回路。这是第一个在培养基中获得的学习回路，它使长时记忆的分子生物学研究成为可能。（Sam Schacher提供）

现在，我们能够在实验室电制造一个学习回路的全部元件。借助这个回路，我们能够针对单个感觉神经元或单个运动神经元设计实验，研究记忆储存的各种成分。实验结果显示，体外培养的感觉和运动神经元也能形成突触，其连接方式和生理功能都和活体动物中的突触连接一样。在自然状态下，电击海兔尾部激活调控中间神经元，使其释放5-羟色胺，进而强化了感觉神经元与运动神经元之间的突触联系。经过几次尝试后，我们发现，在体外根本不需要培养中间神经元，直接向感觉神经元和运动神经元之间的突触附近（相当于活体动物里中间神经元轴突末梢与感觉神经元接触并释放5-羟色胺的部位）注射5-羟色胺能起到同样的作用。昨天的研究对象变成了今天的实验工具，对于生物学家来说，这无疑是最值得高兴的事情之一了。多年的研究工作为我们建立了信心，我们一定能够利用体外培养的神经回路进行更深入的探索。

我们发现，在培养基中，一次性注射5-羟色胺也能增强感觉细胞和运动细胞之间的突触联系。与活体动物里一样，5-羟色胺也是通过促进感觉神经元释放谷氨酸来发挥作用的，但这种作用只持续几分钟。同样，这种突触联系的增强也只是功能改变：它不需要合成新的蛋内质。然而，如果分5次注射5-羟色胺，突触联系的增强便可以持续数日。正如我们在活体动物实验中观察到的那样，这种长时变化需要神经元长出新

的突触，因此需要合成新的蛋由质（图18.4）。上述实验结果表明，我们可以在培养基里人为地制造新突触。然而，我们还必须查明，究竟哪些蛋白质对长时记忆来说是至关重要的。

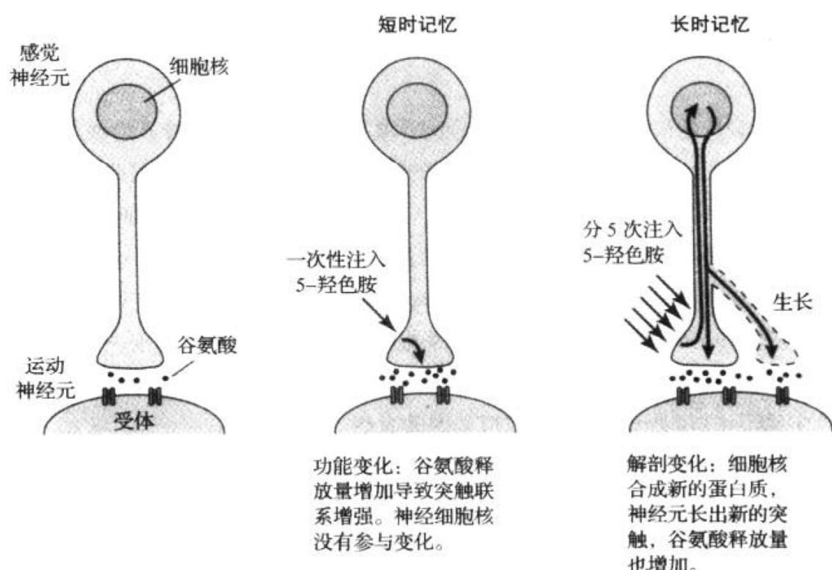


图18.4 在一个感觉神经元和一个运动神经元构成的简单回路里发生的短时记忆和长时记忆。

值得庆幸的是，在我的科研生涯中，遇到了现代生物学史上的另一个重大突破：科学家们发现，携带遗传信息的基因可以被调节，而且这种调节机制正逐渐明朗起来。

谈到这个话题，要从一篇文章说起。1961年，巴黎的巴斯德研究所（Institute Pasteur in Paris）的Francios Jacob和Jacques Monod联合发表了一篇题为“蛋白质合成过程中的基因调控机制”（Genetic Regulatory Mechanisms in the synthesis of Protein）的文章。他们在细菌中发现，基因的表达可以被开启或者关闭，就像被水龙头控制的水流那样。

Jacob和Monod认为：在生物体的每个细胞里都有一整套基因组基因，哪怕像人类这样复杂的生物也是如此。现在，他们的观点已经成为众所周知的事实。每一个细胞的细胞核都具备该生物的所有染色体，因此，每个细胞都拥有该生物需要的全部基因。他们的推论带来了一个大问题：为什么同样的基因在不同的细胞里发挥了不同的作用？Jacob和Monod的解释是：在每种细胞中，只有部分基因得到表达，其余的基因则不能。比如，肝细胞和脑细胞中得到表达的基因不同，因此肝细胞和脑细胞的形态和功能自然就不一样了。

细胞根据自身需要开启或关闭基因表达以获得最佳功能。有些基因在一生中几乎都处在抑制状态；而另一些基因，比如与产能有关的基因则始终得到表达，因为它们编码的蛋白是生存所必需的。除以上两种极端例子外，其它基因要么在一生中的特定阶段表达，要么受机体内外环

境的调控。一天晚上，我突然想到：学习无非就是对内外环境中的感觉信号的加工过程，不同类型或不同组合形式的感觉信号引发不同的学习。

调控基因表达的信号究竟是什么信号呢？基因的表达是怎样被开启或关闭的？Jacob和Monod发现，在细菌中调控基因表达的恰恰是其它基因。他们据此将基因划分为效应基因和调节基因两种。效应基因编码效应蛋白，也就是具有特定细胞功能的蛋白，如酶和离子通道等。他们将调节基因编码的蛋白称为基因调节蛋白，这类蛋白的功能是开启或关闭效应基因随后，Jacob和Monod提出了这样一个问题：调节蛋白是如何作用于效应基因的呢？他们猜想，效应基因的DNA链上可能具有不止一个区域，除了编码蛋白质的区域外，还应有一个控制区，也就是我们现在所说的启动子。调节蛋白结合到效应基因的启动子上，控制效应基因的表达。

为开启效应基因，调节蛋白必须结合到启动子上，协助DNA的两条链分离。然后，两条DNA单链中的一条被复制成信使RNA（这就是转录过程）。信使RNA将遗传密码转移到胞浆中，并在这里被核糖体翻译成蛋白质。基因表达完成后，DNA的双链马上又缠绕到一起。在下一次遇到调节蛋白之前，该基因将一直处于关闭状态。

Jacob和Monod不仅为科学界贡献了一个伟大的理论，事实上他们也是第一个发现转录调控因子的人。转录调控因子有两种形式——抑制因子和激活因子。前者编码的蛋白质关闭基因转录过程，而后者编码的蛋白质开启基因转录过程。Jacob和Monod进行了一系列富有想像力的实验，他们发现，在食物充足的时候，大肠杆菌中编码某消化酶的基因被开启，帮助大肠杆菌消化乳糖。然而，如果停止向大肠杆菌提供乳糖，该基因的转录也立即停止。这一切是如何发生的呢？

原来，当乳糖资源匮乏时，抑制因子编码的蛋白质结合到消化酶基因的启动子上，附止该基因的转录。当大肠杆菌再次获得乳糖时，乳糖分子结合到抑制蛋白上，使它们从启动子上脱落下来。于是，重获自由的启动子便可以和激活因子编码的蛋白质结合。激活蛋白开启了该基因的转录，细胞制造出新的消化酶。

他们的研究表明，大肠杆菌根据环境线索调整基因的转录。后来的研究显示，当细菌发觉环境中的葡萄糖浓度不够高时，它们会合成cAMP，启动连锁反应，以增加其它糖类的利用。

上述发现让我的思维发生了翻天覆地的变化。我不得不使用新的分子生物学术语更新自己的科研问题。现在我是这样提出问题的：与学习有关的调节基因是什么？调节基因如何使短时记忆的突触变化转变为长时记忆的突触变化？

我们使用无脊椎动物进行的研究以及其他人使用脊椎动物进行的研究都显示，长时记忆需要合成新的蛋白质。看起来记忆储存机制在所有动物中都极为相似。此外，Craig Bailey发现，海兔的长时记忆之所以能够持久，是因为感觉细胞与运动细胞之间长出了新的突触连接。然而，

究竟是什么导致了这些变化仍然是一个未解之谜。一种可能的解释是：学习过程激活了某调节基因，该基因编码的蛋白质作用在效应基因上，促进后者表达，合成新的轴突。

我们已经成功地在动物体外培养出感觉神经元和运动神经元，而且我们已经在只有两个细胞的神经回路里建立起长时记忆的关键成分。如果再借鉴一下重组DNA技术，我们绝对有能力回答“调节基因是否参与了与长时记忆有关的突触变化”这个问题。

在这段时间里，我接二连三地获得各种各样的荣誉。1983年，我与Vernon Mountcastle分享了美国最高医学奖项之一拉斯克基础医学奖（Lasker Award in basic medical sciences）。我还获得了纽约犹太神学院（Jewish Theological Seminar）颁发的荣誉学位，这是我有生以来第一次获得荣誉学位。但我怀疑神学院根本不了解我的工作，他们可能是从我的同事Mortimer Ostow那里打听到我的。Ostow是一位精神分析师，当初我对精神分析和大脑产生兴趣也有他的一份功劳。

那时我父亲已经过世了，我母亲去神学院参加了典礼。神学院校长Gerson D.Cohen介绍我时特别提到了我在弗来特布希犹太学校（Yeshivah of Flatbush）接受希伯来教育的经历。这让我母亲深感自豪。对她来说，正统希伯来教育的分量可能要远大于拉斯克奖。

第19章 基因与突触的对话

1985年，经过几个月的深思熟虑后，我将夜科学带来的启迪运用到研究工作中，开始探索甚因表达与长时记忆的关系。一位博士后Philip Goelet加入后，我们的工作变得更加具体。他曾经在英国剑桥大学医学研究委员会实验室（Medical Research Council Laboratory in Cambridge）学习，师从于Sydney Brenner。我们的基本假设是，长时记忆需要编码、强化新信息，然后进行持久的存储。基于前面的工作，我们已经对这个“持久的存储”有了一点认识：为了形成长时记忆，细胞必须长出新的突触。然而，在短时记忆转变为长时记忆的过程中，究竟发生了哪些分子遗传学变化呢？

在Jacob-Monod的模型里，环境中的信号激活调节蛋白的基因，新合成的调节蛋白作用于效应基因，开启效应基因的表达，合成效应蛋白。我和Goelet大胆地设想，在敏感化长时记忆中是不是也存在着类似的信号和类似的调节基因呢？大家都知道，反复训练对长时记忆的形成来说非常关键。我们怀疑，训练过程可能导致环境信号传入细胞核，通知细胞核激活调节基因，并通过调节蛋白开启效应基因的表达，促进新突触的合成。如果我们的假设是正确的，那么记忆的固化过程就应该是调节蛋白开启效应基因的过程。此外，我们的假设能解释为什么在学习时或学习后的短时间内阻断蛋白合成可以阻止新突触的生长和长时记忆的形成。我们推测，阻断蛋白合成实际上是阻断了调节基因的表达。

1986年，我们在《自然》上发表了一篇名为“长时记忆的长与短”（The Long and Short of Long-Term Memory）的理论综述。我们在文中指出，如果基因表达是长时记忆所必需的，那么突触就一定要向细胞核发送信号，通知细胞核开启调节基因。在短时记忆中，突触使用cAMP和蛋白激酶A来促进神经递质的释放。我和Goelet认为，在长时记忆形成过程中，蛋白激酶A可能从突触转移到细胞核里，激活某些蛋白以利调节基因的表达。

为验证上述的假设，我们必须查明突触传递给细胞核的信号、发现该信号激活的调节基因并找到调节蛋白开启的效应基因（即负责合成新突触的基因）。

我们在培养皿中建立的简单神经回路（仅由一个感觉神经元和一个运动神经元构成）为验证上述假设提供了一个完整的生物学系统。我们采用直接注入5-羟色胺的方法模拟敏感化学习所触发的兴奋性信号。一次性注入5-羟色胺（相当于向活体动物施加一次电击，也就是一次学习）给细胞带来短暂的影响，分5次注入5-羟色胺（相当于活体动物的5次学习）给动物带来了长远的影响。我们发现，直接将高浓度cAMP注入感觉细胞后，突触强度得到了长时强化。我们与加州大学圣地亚哥分校（UCSD）的Roger Tsien建立了合作关系，借助他发明的方法，我们可以直接观察到神经元内cAMP和蛋白激酶A的位置。研究发现，一次性注入5-羟色胺提高了突触内cAMP和蛋白激酶A的水平，反复注入5-羟色胺不仅使突触内cAMP的水平进一步提高，还促使蛋白激酶A向细胞核内

转移。后来我们还发现，蛋白激酶A促进了另一种与突触合成有关的激酶——MAP激酶的作用。MAP激酶也存在着从突触向细胞核的迁移过程。现在，我们至少证明了一点：反复训练使信号从突触转移至细胞核，而这个信号就是激酶。

接下来的问题是，激酶在细胞核里的作用是什么？我们从新的研究报告中得知，在非神经细胞里，蛋白激酶A激活一种名为CREB（cAMP反应元素绑定蛋白，cyclic AMP response element-binding protein）的调节蛋白，激活后的CREB作用于某启动子（cAMP反应元素）上。看起来，CREB有可能是短记忆突触变化转化为长时记忆突触变化的关键。

1990年，另外两位博士后——Pramod Dash和Benjamin Hochner加入到研究队伍中。在大家的共同努力下，我们发现，CREB的确存在于海兔的感觉细胞中，而且是突触联系长时强化必不可少的因素。我们在培养基中阻断了感觉细胞核内CREB的作用后，突触联系的长时强化被阻止，但短时强化未受影响。这是个惊人的发现：阻断一个调节蛋白竟然能阻断整个长时突触变化过程！后来，一位有创造力且对技术很在行的博士后Dusan　Bartsch发现，直接向感觉细胞核内注入活化的CREB就是以开启与长时突触强化有关的基因。

尽管一直以来人们都认为基因是行为的主宰者，但我们的研究显示，基因是受制于环境的。基因的表达受到外部事件的影响。环境刺激（如施加在动物尾部的电击）激活中间神经元，促进5-羟色胺的释放。5-羟色胺作用于感觉神经元，提高细胞内cAMP的水平，促使蛋白激酶A和MAP激酶向细胞核内转移。在细胞核里，激酶激活了CREB，后者开启某些基因的表达，进而改变细胞的结构和功能。

1995年，Bansch发现，细胞里存在着两种不同的CREB蛋白。与Jacob和Monod的理论相符，CREB-1激活基因表达，而CREB-2抑制基因表达。反复呈现的刺激促使蛋白激酶A和移到细胞核里。在这里，蛋白激酶A激活CREB-1，而MAP激酶使CREB-2失活。看来突触联系的长时强化不仅需要开启某些基因，也需要关闭某些基因。

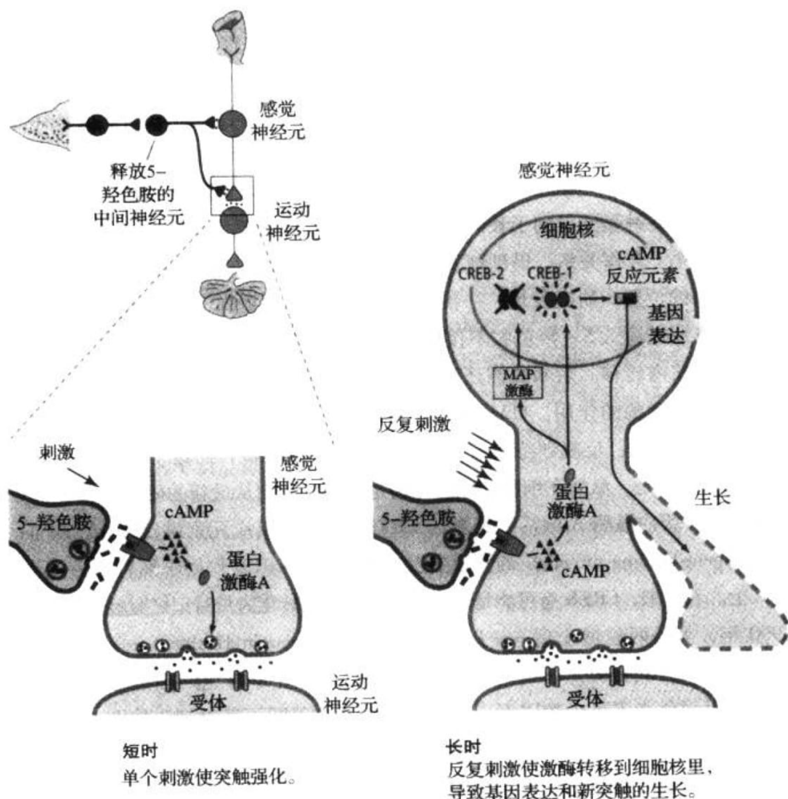


图19.1 短时易化和长时易化的分子机制

这些激动人心的实验结果让我对以下两点深有感触。首先，jacob-Monod模型如此有先见之明，它竟然适用于记忆存储。其次，我们将Sherrington的“整合”说带到了分子水平。细胞水平的整合和分子水平的整合竟然如此相似：在细胞水平，兴奋性和抑制性信号汇合于一个神经细胞；在分子水平，一种CREB蛋白易化基因表达，另一种CREB蛋白抑制基因表达。

实际上，两种CREB蛋白的拮抗性作用方式为记忆存储提供了阈限，只有重要的事件才能超越该阈限进入长时记忆。为突破阈限，反复练习是必不可少的。对海兔来说，反复电击它的尾部就是一种练习，就好比我们人类反复练习钢琴或法语动词变位一样。然而，强烈的情绪状态可以不经练习直接进入长时记忆，如车祸等经历。在这种情况下，大量MAP激酶瞬间涌入细胞核内，足以使全部CREB-2分子失活。解除了CREB-2的拮抗作用后，蛋白激酶A更容易激活CREB-1，于是，一次经历就能顺利地进入长时记忆。这也许就是闪光灯记忆（flashbulb memory）的原理。闪光灯记忆的内容往往是情绪色彩浓郁的事件，记忆过程就好像拍照那样，画面在一瞬间定格，并深深地烙在我们的脑海里。提取这些记忆时，人们往往能够回忆起大量的生动细节。我想，那次和Mitzi[37]的经历就大概如此吧。

有些人具有与生俱来的好记性。我推测，他们的CREB-2可能天生就与其他人不一样，对CREB-1的限制要小得多。虽然典型的长时记忆需要反复训练和适当的休息，但对于某些人，出现一次的非情绪刺激也能进入长时记忆。一个著名的例子就是俄罗斯记忆强人S.V.Shereshevski，他几乎完全做到了过目不忘，甚至10年前看到过的东西都能回忆起来。一般来说，记忆强人的超能力都有局限性，他们通常只善于识记某类知识，比如视觉图像、乐谱、棋局、诗歌或者面孔。有些从波兰来的犹太记忆强人能够回答出《巴比伦法典》中每一页的每一个词。要知道，《巴比伦法典》长达12卷，但他们回忆起来是如此轻松，就好像照书作答一样。

与超强记忆相反，年龄相关性记忆丧失（即良性衰老性遗忘症，benign senescent for getfulness）是长时记忆固化能力缺失的表现。这种老龄化缺陷可能同时涉及到CREB-1和CREB-2两种蛋白。一方面，CREB-1激活能力可能有所下降；另一方面，为CREB-2解除抑制的信号也可能存在着不足。

CREB在长时记忆中的作用也被其它动物实验证实了，说明该机制在进化过程中是相对保守的。1993年，纽约长岛的冷泉港实验室（Cold Spring Harbor Laboratory in LongIsland，NewYork）的行为遗传学家Tim　Tully发明了一种用果蝇研究长时习得性恐惧的巧妙方法。1995年，分子遗传学家Jerry　Yin加入到Tully的工作中，他们发现，CREB蛋白是果蝇形成长时记忆所必需的。如同在海兔中，CREB蛋白也分为激活蛋白和抑制蛋白两种，二者的作用都十分关键。CREB抑制蛋白阻断短时记忆向长时记忆的转化。更令人称奇的是，采用基因突变技术培育出的特殊果蝇体内有过多的活性CREB蛋白，这些突变果蝇能表现出类似于闪光灯记忆的行为。我们知道，将某特殊气味与电击配对呈现给果蝇会引起果蝇的条件化恐惧。如果训练的次数不够多，这种习得性恐惧只能形成短时记忆，不能进入长时记忆。但是，如果受训的果蝇是上述的突变体，那么这种习得性恐惧就能形成长时记忆。后来人们逐渐认识到，CREB在多种动物（从蜜蜂到老鼠，再到人）的多种的内隐记忆中都扮演了重要的角色。

在探索长时记忆的过程中，我先是将行为分析和细胞神经科学结合起来，现在又将分子生物学引入进来。在全体研究人员的共同努力下，我们在探索思维过程的分子机制的路上又向前迈进了一步。

从短时记忆向长时记忆的转化过程在多种动物中都大抵相同，这个结果让我们深感振奋，因为我们一直相信，记忆存储机制在不同物种间是相对保守的。然而，接下来我们不得不面对一个棘手的细胞生物学问题。一个感觉神经元大约有1200个突触末梢，与大约25个靶细胞形成联系，其中包括鳃运动神经元、虹吸管运动神经元、墨腺运动神经元以及兴奋性和抑制性中间神经元。我们早就知道，短时记忆只涉及到部分突触，而不是全部突触的变化。这是有道理的，因为电击或5-羟色胺只要在局部的特定突触里促进cAMP的生成就足够了，波及面太广反而不好。然而，突触的长时变化需要基因转录，这个过程发生在细胞核里，

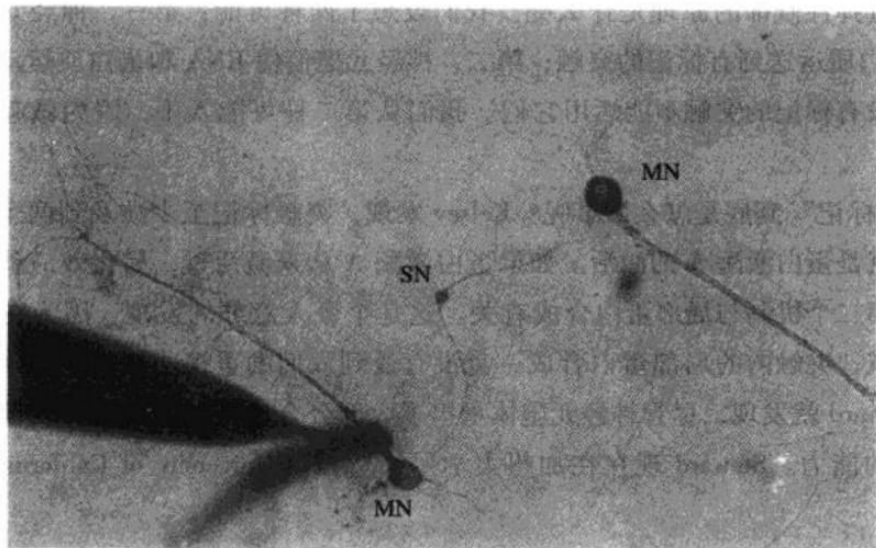
其结果的影响范围必然更广，甚至有可能涉及到全部突触末端。如果细胞不具备任何特殊机制可以限制长时突触变化的影响范围，那么该神经元的所有突触末端都会被波及。这样一来，每一个长时变化都要储存在神经元的全部末梢中，显然，这是不经济的。那么长时学习和记忆过程怎样才能局限在特定的突触中呢？

反复思索后，Goelet和我为这个问题设想了一个较合理的答案，并在1986年《自然》上的一篇综述中阐述了我们的理论，也就是所谓的“突触标记”说。我们认为，短时记忆在它涉及到的突触上做了某种标记。短时记忆转化为长时记忆时，新合成的蛋白质根据这些标记识别并定位突触。

谈到研究这个问题的人选，我想没人能比Kelsey Martin更合适了。她是一位天才的细胞生物学家，在耶鲁大学取得了医学博士和哲学博士两个博士学位。她曾就读于哈佛大学，毕业后和丈夫一起参加了和平队[38]，到非洲工作了一段时间。她来哥伦比亚大学工作时已经有个儿子了，叫Ben。到我们实验室后，她又添了一个女儿，叫Maya。Kelsey是个相当特别的人。她不仅具备非凡的研究能力和技巧，还为我们实验室增添了很多快乐。在她的组织下，每天下午4点到6点都有一些天才儿童到我们的会议室里来玩。天真可爱的孩子总是让人感到心情愉快。

从突触到细胞核，我们一路跟踪蛋白激酶A，找到了CREB调节蛋白。现在，我们必须沿着这条路走回去。Kelsey和我希望在单个感觉细胞里弄清楚突触标记的问题。为了达到这个目的，我们在培养基中创立了一个新的细胞系统。

我们培养出的新感觉神经元的轴突有两个分支，分别与两个运动神经元形成突触。我们依然用注射5-羟色胺的方法进行行为训练。由于感觉神经元具有两个突触，我们可以选择性地训练其中之一。如我们所料，向一个突触一次性地注射5-羟色胺只引起该突触的短时易化，另一个突触不受影响。有趣的是，分5次向同一个突触注射5-羟色胺也只影响该轴突分支，使其产生长时易化效应并长出新的突触末端。我们知道，长时易化和新突触的生长需要CREB激活某些基因，这个过程发生在细胞核里。从理论上讲，所有突触都应该受到影响。Kelsey阻断了细胞核里CREB的作用后，受训练的突触既不能产生长时易化效应也不再长出新的突触末端（图19.2）。



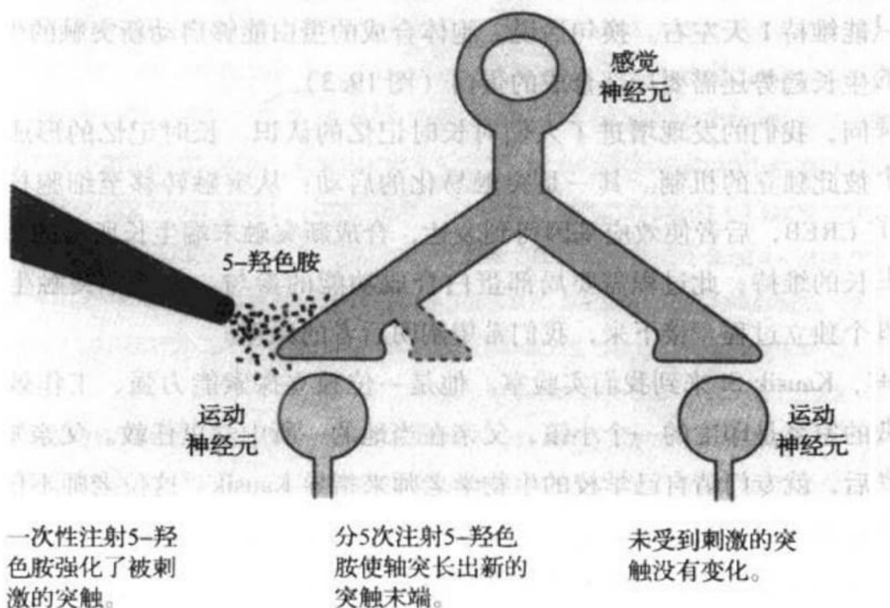


图19.2 为研究5-羟色胺在突触变化中的作用建立实验系统。轴突分叉的感觉神经元（上图中的SN）与两个运动细胞（上图中的MN）形成突触联系。只向一个突触附近注射5-羟色胺。只有这个突触发生了从短时到长时的变化。（Kelsey Martin提供）

上述发现让我们深受启发。尽管一个脑神经元可以有上千个突触，与众多目标细胞产生联系，但是各突触以相对独立的方式被修饰。在短时记忆和长时记忆忆里都是如此。这种机制极大程度地增进了神经元的

可塑性。

这种选择性修饰的原理是什么呢？我们设想了两种可能：第一，神经元只把信使RNA和蛋白质运送到有标记的突触；第二，神经元把信使RNA和蛋白质运动到所有突触里，但没有标记的突触不能运用它们。我们从第二种可能入手，因为做起来可能稍微容易些。

“突触标记”到底是怎么回事呢？Kelsey发现，突触标记至少涉及到两个机制。第一个机制就是蛋白激酶A的激活。如果蛋白激酶A从未激活过，易化效应就根本不可能发生。第二个机制与局部蛋白合成有关。这是个令人意外的发现，因为在神经细胞生物学领域，突触内的局部蛋白合成一直没有受到人们的重视。其实在80年代早期，Oswald Steward就发现，尽管神经元胞体承担了大部分合成蛋白质的任务，但突触也有合成蛋白的能力。Steward现在在加州大学尔湾分校（University of California，Irvine）工作。

我们的研究显示，局部蛋白合成的功能之一就是维持突触的长时强化效果。虽然局部蛋自合成被抑制后，突触照样能利用胞体提供的蛋白合成新的突触末端，但新突触的生长只能维持1天左右。换句话说，胞体合成的蛋白能够启动新突触的生长，但维持新突触的生长趋势还需要局部合成的蛋白（图19.3）。

毫无疑问，我们的发现增进了人们对长时记忆的认识。长时记忆的形成过程可能包含了两个彼此独立的机制。其一是突触易化的启动：从突触转移至细胞核的蛋白激酶A激活了CREB，后者使效应基因得到表达，合成新突触末端生长所需的蛋白质。其二是突触生长的维持：此过程需要局部蛋白合成功能的参与。总之，突触生长的启动和维持是两个独立过程。接下来，我们希望阐明后者的原理。

1999年，Kausik Si来到我们实验室。他是一位独立探索能力强、工作效率高的研究人员。他的家乡是印度的一个小镇，父亲在当地的一所中学里任教。父亲知道Kausik喜欢生物学后，就专门请自己学校的生物学老师来指导Kausik。这位老师不仅将Kausik领进了生物学的大门、激起他对遗传机制的兴趣，还鼓励他到美国读大学。没有这位老师，Kausik就不会来美国，更不要说来我们实验室做博士后了。

博士期间，Kausik研究的是酵母菌的蛋白质合成机制。来到哥伦比亚大学后，他开始考虑用海兔研究局部蛋白合成的问题。我们知道，信使RNA在细胞核里合成，在突触里表达。我们需要回答的问题是：在转运到突触的过程中，信使RNA是处于激活状态的还是静息状态的？我们对后者有个浪漫的比喻：静息状态的信使RNA就像童话里的睡美人，在有标记的突触里有一位分子王子，只有王子的亲吻能够唤醒睡美人。

Kausik倾向于浪漫的睡美人假说。他认为，静息状态的信使RNA只有在有标记的突触里遇到特定的信号时才能被激活。他指出，在青蛙的发育过程中存在着类似的现象。蛙卵受精和发育时，静息的信使RNA会遇到一种调节局部蛋白质合成的蛋白，并被它激活。这种蛋白叫做CPEB（胞浆多腺苷化序列元素绑定蛋白，cytoplasmic polyadenylation

element-binding protein）。

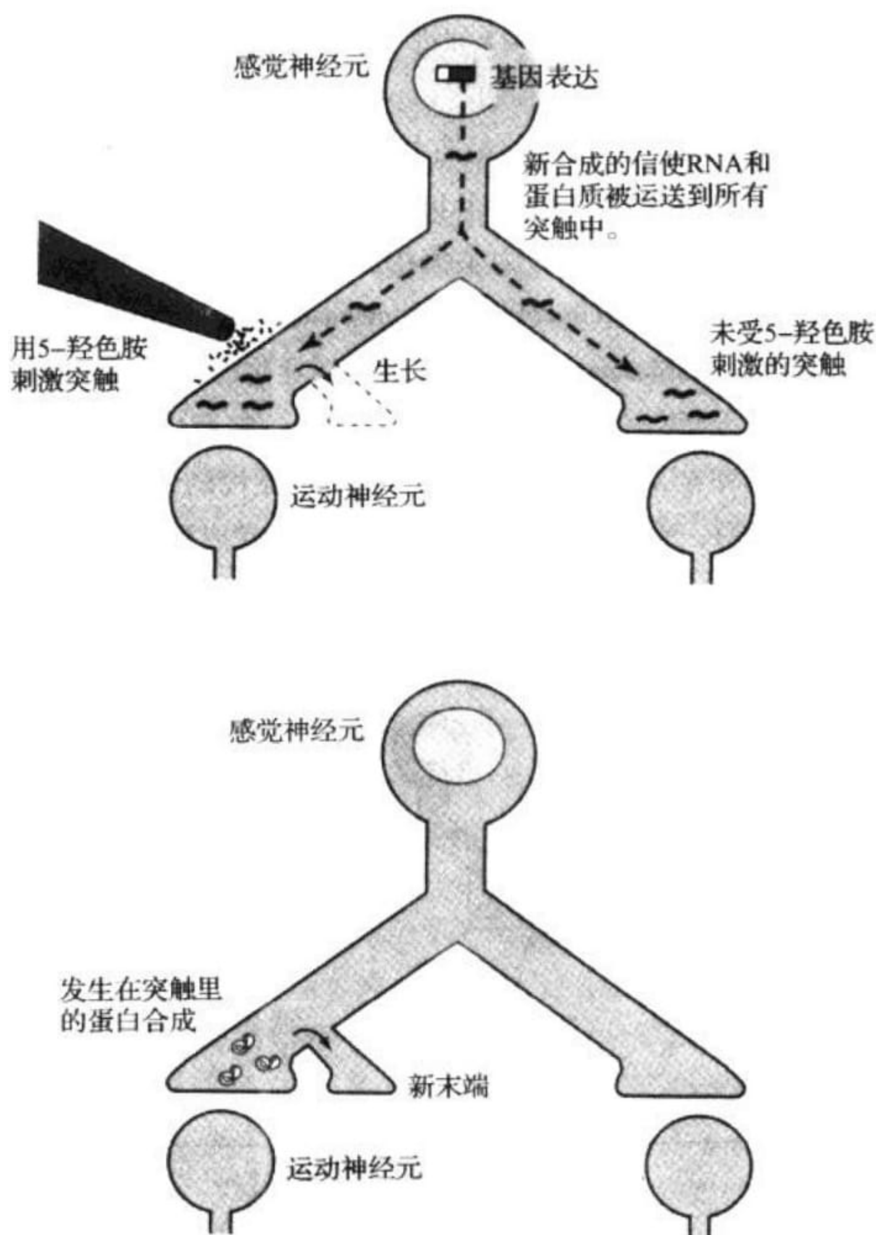


图19.3 长时变化的两个机制。新蛋白被运送到每个突触中（上图），但只有被5-羟色胺刺激的突触能够利用它们合成新的突触末端。局部合成的蛋白质（下图）维持新突触的生长。

随着研究的不断深入，Kausik发现，我们寻找的分子王子其实就是一种新型的CPEB。这种分子只存在于神经系统，在神经元的所有突触里都能找到它，它被5-羟色胺激活，是维持新突触生长所必备的。Kausik

的发现已经作常接近真理了，但离真理还差一小步。为什么这么说呢？因为大多数CPEB在几小时内就降解了，可是突触的生长却能维持更长的时间。究竟是什么因素在长时间电维系着突触的生长呢？为什么关于Mitzi的记忆能维持一生呢？

Kausik对这种新型CPEB的氨基酸序列进行了深入分析。他发现了一个很不寻常的现象——这种CPEB的一段竟然具备朊病毒（prion）的全部特点。

朊病毒恐怕是迄今为止人们知道的最古怪的蛋白质了。第一个发现朊病毒的人是加州大学旧金山分校的Stanley Prusiner。Prusiner指出，阮病毒是引起某些神经退行性疾病的罪魁祸首，比如疯牛病（学名为牛海绵状脑病，bovine spongi-form encephalopathy，在人类则称为克雅氏病，Creutzfeldt-Jakob disease）。克雅氏病就是杀死lrving Kupfemann的元凶，2002年Kupfemann去世正值他职业生涯的顶峰，认识他的人无不扼腕叹惜。朊病毒在两个方面有别于其它蛋白质。首先，它可以通过折叠改变自己的构型。朊病毒有两种功能完全不同的构型，其中一个是显性的，另一个是隐性的。朊病毒基因编码的是隐性蛋白，它不致病。隐性蛋白可以突变成致病的显性蛋白，lrving的病可能就属于这种情况。食用含活病毒病的动物肉也能促使隐件蛋白A转变为显性蛋白。朊病毒的第二个特殊之处在于，其显性构型具有自我复制能力（图19.4）。

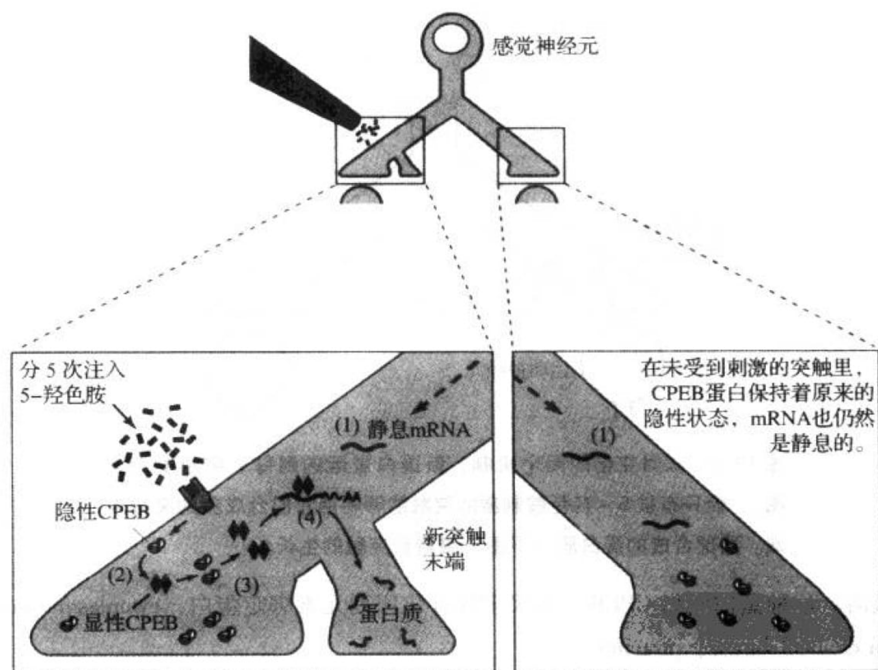


图19.4 长时记忆和朊病毒样的CPEB蛋白。感觉细胞受到刺激后，细胞核释放的信使RNA被运送到所有的突触里（1）。分5次注射5-羟色胺使突触里的朊病毒样CPEB蛋白变成显性的、可自我复制的状态（2）。显

性CPEB使隐性CPEB也变成显性状态（3）。显性CPEB激活信使RNA（4）。激活的信使RNA在新突触末端调节蛋白质合成，起到稳定突触、保持记忆的作用。

记得在2001年春天的一个下午，当我正透过办公室的窗户欣赏波光粼粼的哈得逊河时，Kausik走进来问我："如果我告诉你，CPEB和朊病毒样蛋白很相像，你有什么感想？"

他不是在开玩笑吧？！但如果是真的，就不难理解为什么在蛋白质不断降解的情况下突触还能一直生长。显然，具有自我复制能力的分子可以无限期地存在于突触里，调节局部的蛋白质合成，维持新的突触生长。

过去我曾设想过朊病毒与长时记忆的关系，但都不是什么认真的想法。我很了解Prusiner的工作。1997年，他凭借对朊病毒和朊病毒病的研究获得了诺贝尔生理学或医学奖。尽管我从未想过新型CPEB可能是一种朊病毒，但Kausik的话让我备感振奋。

朊病毒在酵母菌中研究得比较多。然而，在Kausik之前，没人知道这种蛋白质的正常功能。Kausik的发现不仅加深了人们对学习和记忆的认识，还开辟了一块新的生物学研究领域。不久后，我们发现，在缩鳃反射的感觉神经兀中控制CPEB构型变化的物质正是5-羟色胺（图19.4）。5-羟色胺使CPEB从无活性、无自我复制能力的形态转变为有活性、可自我复制的形态，从而维持局部蛋白质合成过程。另外，一旦CPEB变成有自我复制能力的形态后，就不太容易再变回去了。

上述特点使CPEB非常适合于储存记忆，其自我复制能力使信息得以有针对性地、持久地保留在某个突触内，而不去影响其它突触。Kausik很快就证明了这一点。

我们的研究证明了朊病毒与长时记忆的联系，扩宽了人们对大脑功能的认识。不仅如此，我们也为揭示朊病毒的本质做出了贡献。首先，我们发现，普通的生理信号（如5-羟色胺）能改变CPEB的构型。其次，CPEB是第一个与生理功能有关的朊病毒——具体到我们的研究，就是维持突触易化和记忆储存。在以往的研究中，有自我复制能力的朊病毒一般都是致病因子或是无活性的蛋白质。

取得这个发现后，我们感觉像是征服了一座生物学的高峰。实际上，这个机制（激活一个不遗传的、可自我复制的蛋白）也可以用在其它方面，比如个体发育和基因转录等。

科学探索过程就像一本情节曲折的悬疑小说，真相可能就躲在一个不起眼的角落里，直到被发现时人们才意识到它的重要性。我们的发现让人们认识到，一种奇特脑病的分子机制竟然与正常的脑功能有关。一般来讲，基础生物学的研究结果能够帮助我们理解病理状态，反过来则往往行不通。我们却从疾病研究中受益匪浅。

下面我回顾一下本章的主要内容。我们的长时记忆研究得到了三条基本原则，这些原则不只适用于海兔，也同样适用于其它动物甚至人

类。首先，长时记忆的形成需要开启某些基因。其次，不是所有的经验都能进入长时记忆。为开启长时记忆所需的基因，必须激活CREB-1蛋白，而起抑制作用的CREB-2蛋白必须失活。人们记不住所有的事情，也没人愿意记住所有的事情，所以编码抑制蛋白的基因肯定为经验设立了一个阈限，只有超过这个阈限的经验才能进入到长时记忆中。这就是为什么我们只能记住重要事件的原因，生活中那些普普通通的事情往往都不会记得太久。排除这道阈限使短时记忆的内容顺利进入长时记忆。CREB-1激活的基因编码合成新突触所需的蛋白质。长时记忆需要开启某些基因的事实说明，基因不只是行为的决定者，它们还对环境（如学习）做出反应。

最后，形成长时记忆必须长出新的突触。如果看完这本书后你记住了某些内容，那么你的大脑里一定又多了些突触。这种能力在进化过程中是相对保守的。比如，无论是人类还是较简单的动物，大脑的体表皮层图都受到感觉信息的调节而不断地发生变化。

第四卷

这些记忆中的景象……为什么在这么多年后却能保存得完好无损？莫非它们是由某些格外持久的东西构成的？

——Virginia Woolf，《过去的图画》

（Sketch of the Past，1953）

第20章 回到复杂记忆中

起初，当我研究记忆的生物学基础时，曾关注于能够确保习惯化、敏感化、经典条件反射这三种学习基本形式的记忆存储。结果发现当一种行为因为学习而被调控，这种调控就会直接影响负责这种行为的神经回路，改变原来的神经联系强度。这种改变一旦存储于神经回路中，就能迅速地提取出记忆。

这一发现使我们对内隐记忆的生物学基础有了初步的了解。内隐记忆不仅负责那些基本的知觉和行为技能，也可以保证马格芳婷的芭蕾舞技，温顿•马萨利斯的音乐发声技巧，阿加西的准确扣球和一个成年人骑自行车的下肢运动技能。内隐记忆以一种无法用意识控制却又十分完善的方式指导我们的行为。

对人物、事件和地点的外显记忆，这种较为复杂的记忆最初曾激发了我们的灵感，它能够被提取并用图片和文字精确表达。比起我以前在海兔身上研究的简单反射，外显记忆要复杂得多，它依赖于海马和内侧颞叶的复杂神经回路，并且可能有许多存储点。

外显记忆有明显的个体差异性，有的人一直使用这种记忆。女作家弗吉尼亚•沃尔夫（Virginia Woolf）就是其中之一。她的儿时记忆一直处于意识中，随时可以被提取整合，并且她具备一种异常细腻的能力去描绘记忆中的细节。因此在她母亲去世后多年，她的记忆依然十分清晰：

……她或者站在我孩童时期的那所大教堂正中，或者站在最前面。我最初的记忆是关于她的膝盖……然后我看到她穿着白色衣服站在阳台上……尽管她在我13岁的时候去世了，但是这种记忆直到我44岁时仍是那么栩栩如生。

……这些记忆中的景象……为什么在这么多年后都能保存得完好无损？

莫非它们是由某些格外持久的东西构成的？

有的人却只是偶尔能回忆起自己的过去。我时常会想起在那个德国反犹太集会的“水晶玻璃之夜”，两个身着制服的警察来到我的住所，命令我离开。当这种记忆进入我的意识，我甚至可以再一次看到并感受到他们似乎就在我的眼前：我的面前浮现出母亲担忧的神色，感受到我内心的焦虑，并且从哥哥找回自己收集的硬币和邮票的举动中获得了信心。一旦我把这些记忆放到自己时空背妖经历中的那个小公寓里，这些细节就会如此惊人地清晰再现。

想起这些细节就如同回忆一个梦境或者一个自己参与演出的电影。有时我们甚至能够以一种比较简单的形式回忆起过去的情绪状态。时至今日，我仍然记得当年跟我家的女管家Mitzi浪漫时的一些情感片段。

正如Tennessee Wiliams在他的作品《牛奶列车不再停靠此处》中所描述的外显记忆：“这令我十分惊叹……人生就是记忆，除了稍纵即逝的

现在。它确实完全是记忆……除了正在消逝的瞬间”。

对我们所有人来说，外显记忆可以使那些已经完全消失在过去的事件和情绪穿越时空、魔法般地重现。然而，无论那些记忆片段是多么重要，提取他们都不像翻旧相册那么简单。记忆的提取是一个创造性加工。大脑所储存的只是一个核心记忆，这个核心记忆经过或删或减、或精或粗的提取就被重新建构了。什么样的生物学加工使我们能如此感性地、生动地回顾我们的历史？

在我快到60岁时，我终于重获信心回到对海马和外显记忆的研究中。长久以来，我惊奇地发现，在海兔这种简单反应回路上发现的分子细胞原则也同样适用于复杂的神经回路。到1989年，我们取得了三个突破，使得在实验室里探究这个问题变得更加可行了。

第一个突破是在动物对空间环境的认知加工中，海马的锥体细胞起着至关重要的作用。第二个进展就是发现了海马一个重要的突触增强机制，称为“长时程增强”，很多研究者认为这种机制可能是外显记忆的生物基础。第三个突破也是与我们的分子研究方向最直接相关的，就是发现了一种新的方法论上的突破：基因修饰小鼠（modifying mice genetically）。我和同事们运用这些方法细致地研究海马和外显记忆间的关系，就如同我们曾经用海兔在分子水平上研究内隐记忆一样。

海马研究的新时代开始于1971年，那时John O’Keefe在UCL发现了海马是如何加工感觉信息的：老鼠海马的神经元不单单处理一种感觉通道的信息比如视觉、听觉、触觉或痛觉，而且能够加工自身环境中的空间信息，即多种感觉通道的信息。他还发现了老鼠的海马包含一个关于外部世界空间信息的表征，或者说是认知地图；构成这个地图就是海马的锥体细胞，它们负责加工空间位信息。实际上，这些神经元中动作电位的不同模式与不同的空间位置相关，O’Keefe称之为“空间位置神经元”（place cell）。继O’Keefe的发现之后，对啮齿类动物的实验研究也发现，海马损伤直接影响了动物依靠空间信息完成学习任务的能力。这一发现表明在我们感知周围的环境时，空间认知地图起着重要的作用。

既然获得空间信息需要通过多种感觉通道，那么这些通道是如何联合的？空间地图是如何形成的？一旦形成，又是如何保持的？

回答这些问题的第一个线索是在1973年，Terje LΦmo和Tim Bliss在PerAndersen的实验室做博士后时，在兔子实验中发现神经系统的短暂快速脉冲可以加强通往海马的神经元通路。那时和Bliss还不知道O’Keefe的发现，也就没有像我们研究海兔的缩鳃反射那样考查海马有关记忆或其它特定方面的功能。他们采用类似于我和Ladislav Tauc在1962年的研究方法，发现了一种学习的神经类似物。这种神经类似物并不是基于传统的行为范式：习惯化、敏感化和经典条件反射，而是基于每秒的神经元活动。他们给通往海马的神经元通路一个快速的电刺激训练（每秒100次脉冲），结果发现通路的突触联系加强了，并且这种增强可以持续几个小时甚至一两天。LΦmo和Bliss称这种突触增强为“长时程增强”。

长时程增强出现在海马内3条主要的神经通路，并不是单一的加工。实际上，长时程增强是指一系列有细微差异的机制，它们根据不同刺激的频率和模式增强突触联系。长时程增强类似于海兔身上的感觉和运动神经元之间联系的易化。尽管海兔的长时程易化是通过一个调节递质增强的突触联结，但是作为神经活动的结果，一些类似于长时程增强的形式还是加强了突触联结。

20世纪80年代初，Anderson大大简化了LΦmo和Bliss的研究方法，他将老鼠大脑的海马切成薄片，这使他能非常清晰地观察海马的神经通路。令人惊异的是这样的大脑薄片仍然可以正常工作几个小时！根据这个发现，研究者能够分析长时程增强的生物化学特征并且能观察药物阻断不同信号成分的效果。

对长时程增强的主要分子成分研究开始于如下这些研究。20世纪60年代，澳大利亚人David Curtis和英格兰的Geodfrey Watkins发现，谷氨酸，这种常见的氨基酸，就是脊椎动物大脑（我们后来也在无脊椎动物大脑中发现）中主要的兴奋性递质；Watkins和Graham Collingridge发现在海马中谷氨酸充当两种受体：AMPA受体和NMDA受体，AMPA受体调节一般的突触传递并且在突触前神经元中对单个动作电位反应。NMDA受体则仅仅对特别快速的刺激作反应，是长时程增强所必需的。

正如在Bliss和LΦmo的实验中，当重复刺激一个突触后神经元时，AMPA受体就产生一个大约20到30毫伏的突触电位，使细胞膜去极化。这种去极化使NMDA受体通道开放，允许钙离子进入细胞。加州大学洛杉机分校的Roger Nicoll和欧文分校的Gary Lynch分别独立发现，进入突触后细胞的钙离子流充当了第二信使，触发了长时程增强。因此NMDA可以将突触电位的电信号转化为生物化学信号。

这些生化反应十分重要，它们诱发的分子信号可以传遍整个细胞，引起可以维持较长时间的突触变化。特别是，钙离子激活了一种酶（称为钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶），可以持续增强突触联结强度近一小时。Nicoll也指出钙离子的流入和这种酶的激活使另外的AMPA受体重新分布并进入突触后膜，引起了突触联结的增强。

对NMDA受体功能的研究在众多的神经科学家中引起了轰动，因为受体充当了“同时检测器”（coincidence detector）。它控制钙离子的流入，只有当突触前神经元主动释放谷氨酸，突触后细胞里的AMPA受体阻滞谷氨酸使细胞去极化，NMDA受体才会主动地使钙离子流入细胞，最后触发了长时程增强。有趣的是，早在1948年，心理学家D.O.Hebb就曾预期，在学习过程中，大脑中一定会出现某种一致检测器：“当细胞A的轴突……引起细胞B的兴奋，并且这种刺激持续不断，一个或两个细胞内会发生某些生长过程或者代谢改变，这时A的功效就增强。”

亚里士多德和后来的英国经验主义哲学家以及许多思想家，包括Hebb，都曾经提出学习和记忆在某种程度上都是大脑在两个想法或刺激间建立某种持久性的联结。随着NMDA受体和长时程增强的发现，神经科学家揭晓了建立这种联结的分子和细胞加工基础。

第21章 突触也保留了最美好的记忆

海马研究的新发现——空间位置细胞、NMDA受体和长时程增强，使神经科学研究的前景更加令人振奋。但是我们还是不了解空间地图和长时程增强如何相互联系并作用于外显记忆的。尽管海马中的长时程增强是一个广泛存在又令人兴奋的现象，但是它也是用一种高度人工的方法改变突触强度。这种人工产物使LΦmo和Bliss感到疑惑：真实世界里动物是否会有这样一种由同时的、重复的刺激引起的特性呢？实际上，在学习过程中的激活模式不太可能是这样的。而且，有些科学家质疑：由长时程增强导致的突触强度改变是否也会在空间记忆和空间地图的保持中起重要的作用呢？

我开始意识到解答这些问题最理想的途径也许是遗传学，Seymour Benzer就曾用遗传学研究果蝇的学习。在20世纪90年代，生物学家开始结合选择性繁殖和DNA重组的方法培育了基因修饰小鼠（genetically modified mice），那么，研究负责长时程增强的基因是不是就可以解释上面那些亟待回答的问题呢？长时程增强，以及海兔的长时程易化是不是有不同的阶段？这些阶段与空间记忆的短时和长时储存一一对应吗？若果真如此，我们就可以通过调整长时程增强的一个或另一个阶段，来了解当动物习惯并记住一个新环境时，海马内的空间地图会发生什么改变。

对我来说，回到对海马的研究中，其感觉真是妙不可言，简直像鸳梦重温！我完全跟上了研究领域中最新的发展，这中间简直不像是有30年过去了。Per Anderson和Roger Nicoll都是我的好朋友，特别是以前和我一起在国家健康研究院工作的Alden Spencer，我们合作的记忆实验更是令我再次感受到了新发现将至的兴奋，分子基因技术的威力是Alden和我做梦都难以想像的。

这些分子基因方面的发现来源于对老鼠的选择性繁殖，在20世纪之交时就有研究表明不同血统的老鼠不仅在基因上不同，在行为表现上也是不同的。有些老鼠在学习各种任务方面很有天分，有些则特别愚钝。同样地，动物们在杀伤力、社交能力和育婴方面都各有不同。行为遗传学者通过同系繁殖等方式，克服了自然选择的随机性，培育出特别凶狠的和特别温和的动物。选择性繁殖是分离特殊行为基因的第一步，DNA重组又为鉴别某些特殊基因并检验它们在学习过程中对突触改变的影响提供了可能性。

直到1980年，老鼠的分子遗传学研究还是主要以一种经典的分析法——正向遗传学为主，这种方法也是Benzer用于果蝇研究的。将老鼠曝露在一种化学物质中，这种化学物质只会改变动物基因组中150，000个基因中的一个。由于这种损伤是随机发生的，那么我们并不清楚这个基因损伤与什么有关，只能对这些动物施以各种任务继而了解这种基因的影响。因为老鼠必须繁殖几代，所以正向遗传学要求苛刻并且非常耗时。但是它却没有任何偏颇性，采用这种方法考查基因不需要任何假设，也就不会有任何主观的看法影响对基因的筛选。

有两种改变个体基因的方式促使反向遗传学（reverse genetics）的出现。一种是转基因法，就是输入一个外来难因（称为转基因，tmnsgene）到老鼠的卵细胞DNA中。一旦卵子受精，转基因就成为老鼠胎儿染色体的一部分，成年的转基因老鼠繁殖后，就得到一族有纯正血统的老鼠，都具有这个转基因；其二是基因敲除技术，通过在老鼠DNA插入一段基因替换先前选定的功能紊乱的基因，从而排除老鼠体内由这个基因编码的蛋白质。

很显然，借助这些遗传工程学的技术，老鼠成为一个极佳的实验对象，我们可以用老鼠研究各种不同形式的长时程增强的基因和蛋白质基础，以及它们与空间记忆储存间的关系。尽管老鼠是一种相对简单的哺乳动物，但是它们的大脑在解剖学上与人类大脑类似，而且，老鼠海马也参与空间和客体记忆的存储。老鼠的繁殖远远快于其他较大的哺乳动物，如猫、狗、猴子和人等，可以在几个月内获得具有相同基因、转基因或敲除基因的较大数最的种群。

这些革命性的新实验技术也有不少的生物医学分支。几乎人类荃因组里的每一个基因都有几个不同的形式，称为等位基因（alleles），在人类种群中出现的数目也不同。对人类神经病学和精神病学的研究有助于识别正常人行为差异的基因基础，以及神经科疾病的基因基础，比如ALS（肌萎缩性脊髓侧索硬化症）、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病以及几种癫痫症。将致病基因插入老鼠的基因组里，然后考察它们如何引起大脑和行为的改变。真希望有一天我们能够了解这些神经科疾病的基因基础。

促使我进入老鼠遗传学研究领域的最后一点，是我们实验室里几个天才的博士后，像Grant和Mark Mayfod。他们对老鼠遗传学的了解比我多，大大影响了我们的研究方向。Grant是我开始研究基因修饰小鼠的前期驱动力撽，而Mayfo记的重要思想则在后期起了关键作用，我们开始濟手改进早期对老鼠进行的行为学研究方法。

我们原来培育转基因老鼠的方法对老鼠体内的每一个细胞都产生了影响，所以需要找到一个方法，将基因改变局限于大脑特别是那些构成外显记忆神经回路的脑区。Mayford做到了这一点，使新植入的基因表达仅限于大脑某个特定区域，并且可以通过控制基因表达的时机，操纵基因表达的开启和关闭。这两项突破为我们迈向新台阶开辟了道路，也被其他研究者广泛采用，成为在基因修饰小鼠方面现代行为分析法的奠基石。

第一次将长时程增强与空间记忆联系起来的研究，是Richard Morris在20世纪80年代后期进行的，结果发现通过阻滞NMDA受体可以阻滞长时程增强，从而干扰空间记忆。Grant和我在哥伦比亚大学、Susumu Tonegawa和他的博士后在MIT分别独立进行实验对这个理论假设进行了验证。我们分别培育了不同血统的基因修饰小鼠，并锁住一个与长时程增强相关的关键蛋白质，观察比较这些老鼠与正常老鼠在学习和记忆过程中发生了什么变化。

我们测试了这些动物在几个经典的空间任务中的表现。例如，我们将老鼠放置在一个大的、白色的、照明状况良好的圆台中央，四周是一圈40个小洞，只有一个小洞是逃生口。圆台在一个小房间里，每一面墙壁都有不同的装饰标记。老鼠不喜欢开放的、明亮的地方，他们会感到危险并开始逃窜，而他们唯一的出口就是那个逃生的小洞。最后，老鼠通过学习洞和墙壁上的装饰标记之间的空间关系发现了这个小洞。

在逃生过程中，老鼠依次采用三种策略：随机策略、连续策咯和空间策略。每一个策略都可以找到逃生口，但是每个策略的效率不同。老鼠首先随机到任何一个小洞去尝试，很快它们意识到这个策略不太有效，接着他们一个接一个尝试，直到发现那个正确的逃生口。两者相比，第二个策略好一些，但不是最理想的，因为这两个策略都与空间位置无关，不需要在老鼠大脑里储存一个对外部环境的认知地图。最后，老鼠学会了运用需要海马参与的空间策略：它们寻找那一面靠近逃生洞的墙壁，然后根据墙上的装饰标记，直接奔向那个洞。大多数老鼠很快通过前两个策略学会了使用空间策略。

接着我们集中在负责长时程增强的海马区——Schaffer侧支。加州大学圣地亚哥分校的Larry Squire发现，Schaffer侧支的损伤会引起记忆的损伤，很像Brenda Milner的病人H.M.的记忆损伤。我们发现敲除分子中那个对长时程增强至关重要的基因，就会损伤Schaffer侧支上的突触增强，而且，这种基因损伤是与老鼠空间记忆相关的。

每年长岛冷泉港实验室都在纽约举行一个生物学专题会议。1992年的专题是“细胞表面”。但是大家都认为Tonegawa和我以老鼠为实验对象的与记忆相关的基因研究很有趣，于是为我们安排了一个连续报告的时间。Tonegawa和我报告了我们各自敲除一个基因对海马长时程增强通路和空间记忆的抑制。在那个时候，这就是长时程增强和空间记忆之间最直接的关联。此后不久，我们两个又往前进了一步，开始考察长时程增强和海马空间地图之间的关联。

到那次会议时，Tonegawa和我彼此已经有了一些了解。从20世纪70年代开始，他就致力于抗体多样性遗传基础的研究，这对免疫学来说是一个很突出的贡献，为此他获得了1987年的诺贝尔生理学或医学奖。获得这些成就之后，他就开始转向大脑这个新的研究领域。他是Richard Axel的好朋友，是Richard介绍我们认识的。

1987年吸引Tonegawa来找我的是“意识”问题。我努力劝说他致力于脑科学而不是“意识”的研究，因为那时用分子学研究“意识”实在是太难了。既然他已经开始用基因修饰小鼠的方法研究免疫系统了，那么对他来说转向学习和记忆的研究是很方便的。于是在Silva加入他们实验室后，他就开始了这个工作。

自从1992年以来，许多其他的研究小组也已经得到与我们相似的结果了。几乎所有的研究结果都支持长时程增强的中断和空间记忆的损伤之间的联系，这是研究长时程增强的分子机制和这些分子在记忆存储中作用的好时机。

我知道老鼠的空间记忆，就像海兔和果蝇的内隐记忆一样有两个组成部分：不需要蛋白质合成的短时记忆和需要蛋白质合成的长时记忆。现在我想要了解的是外显的短时和长时记忆是否有不同的突触和分子机制？海兔的短时记忆需要基于第二信使的短时突触改变。长时记忆则需要长时的突触改变，这种改变也需要基因表达的改变。

我和同事们观察了基因修饰小鼠的海马薄片，发现在任何一个通往海马的三大通道中，长时程增强都有两段与海兔的长时程易化相似。一列电信号引起短暂的早期长时程增强只能持续1到3个小时，因此并不需要合成新的蛋白质。神经元对这些电信号的反应与Roger　Nicoll的发现一致：突触后细胞的NMDA受体被激活，使钙离子流进入突触后细胞。这时钙离子作为第二信使引起了长时程增强，促进了现有的AMPA受体对谷氨酸盐的反应和新AMPA受体插入突触后膜。连续序列的电刺激信号产生一个后期的长时程增强，可以持续不止一天。我们发现这种后期增强的特征跟海兔突触增强的长时程易化很相似，那时这方面的研究还比较少。在海兔和老鼠身上，这种后期长时程增强受调控中间神经元（Modulatory　interneunron）的影响很大。但是，老鼠的那些神经元释放的神经递质是多巴胺，而非5-羟色胺（又称血清素）。5-羟色胺是哺乳动物大脑进行注意和学习强化时的常用神经递质。跟海兔的5-羟色胺的功能一样，多巴胺激活海马内一种增加cAMP含量的酶。在海马中，增加的cAMP大部分出现在突触后细胞中，而在海兔身上则出现在突触前感觉神经元中。cAMP可以辅助蛋白激酶A和其他蛋白激酶，导致名为CREB的蛋白质的激活，并开启效应基因。

在我们研究海兔记忆时惊人地发现，有一种抑制记忆的基因可以产生CREB-2蛋白质。阻滞海兔这种基因的表达不仅可以使长时程易化的强度增大，也可以增加与长时程易化相关的突触数量。在海马中，我们也发现阻滞类似的抑制记忆的基因，也可以增加海马中长时程增强和空间记忆的强度。

在这些研究中，我与Steve　Siegelbaum再一次有了愉快的合作。我们都对一个特殊的离子通道感兴趣，在某些树突中，这个离子通道能抑制突触增强。Alden和我1959年曾研究过这些树突，它们对前穿质通道的活动做出动作电位反应，使内鼻皮质和海马相联系。Steve和我培养了缺乏这种离子通道基因的老鼠。结果发现这些老鼠身上，前穿质通道的刺激引起的长时程增强大大加强了。因此，这些老鼠十分聪明，它们的空间记忆比正常老鼠好很多！

我和同事们也发现哺乳动物大脑的外显记忆与海兔、果蝇的内隐记忆不同，还需要CREB之外的几个基因调控蛋白。也许证据还不够全面，但是基因表达也引起解剖上的差异，特别是新的突触连接增加了。

尽管内隐记忆和外显记忆有明显的差别，但是无脊椎动物经过数百万年的进化，其内隐记忆储存的某些机制也与脊椎动物外显记忆的储存机制相似。伟大的生理学家Eccles很早就建议我不要放弃用无脑的海蜗牛研究哺乳动物的脑机制，因为记忆的某些关键的分子机制在所有动物身上都是相似的。

第22章 大脑对外部世界的记忆

对老鼠空间外显记忆的研究将我推向一个更大的问题——精神分析，在我职业生涯的初期我对这个学科很感兴趣。我开始思索注意和意识的本质，心理状态与复杂的心理加工有关，我想知道空间信息是如何在老鼠大脑中表征，并受到注意的调控。我从海兔这种容易了解的研究对象转到脊椎动物，到目前为止，对脊椎动物的研究成果还很少，尚有许多问题，但是现在是努力将认知的分子生物学研究向前推进一步的时候了。

在研究海兔的内隐记忆时，我在巴甫洛夫和行为主义学派研究的基础上，开创了用神经生理学和分子学研究初级心理加工的方法。行为主义的研究方法虽然严密，但研究对象却局限于行为。行为的内部表征是非常简单的，我们已经发现突触可塑性产生的区域及其内部表征的改变方式。相反的，我们对外显记忆和海马的研究却面临很多挑战，因为提取空间记忆信息是需要意识参与的。

作为探讨复杂的空间记忆及其在海马中的内部表征的第一步，我从行为主义转向认知心理学。认知心理学家科学地继承了精神分析学家，开始严肃思考外部世界是如何在大脑中表征和再创造的。

认知心理学家突破了行为主义的局限，最初出现在20世纪60年代初期。早期的认知心理学家包括哈佛大学的布鲁纳（Jerorne Brunet）和米勒（George Miller）、麻省理工学院的乔姆斯基（Noam Chomsky）、俄勒冈大学的庞瑟（Michael Posner）和康奈尔大学的奈瑟尔（Ulric Neisser）等。认知心理学继承了行为主严谨的实验设计，却关注更为复杂的心理加工，研究领域与精神分析心理学比较相近。更像他们早一代的精神分析学家，新一代认知心理学家不再满足于单一地描述感官刺激引起的行为反应，而是研究刺激和反应之间的脑机制，即大脑如何将感官刺激转化为行为。他们设计行为实验研究来自眼睛和耳朵的感官信息如何通过大脑转化为图像、文字或行为。

认知心理，观点来源于两种思想。一种是康德哲学（Kantian）的先验论——“知识是独立于经验的”，知觉和反应的能力都来自于遗传和进化。欧洲的格式塔学派（与精神分析学一样，是现代认知心理学的先驱者）进一步发展了这种观点：知觉是大脑运用固有能力，将感官获得的信息组织在一起的结果。我们的视觉系统并不像照相机那样，仅仅被动地记录图像，而是将视网膜中二维的光转换为连贯稳定的三维世界，因此知觉是有创造性的。按照康德的理论，神经通路可能是一些复杂的规则，让大脑从输入的神经信号中选择某些信息加工为有意义的图像。因此大脑是整合模糊信息的超常机器（par excellence）。

认知心理学家通过“错觉”研究，证实了这种能力。例如，一个没有完整结构的三角形图像仍然被认为是三角形，（图22.1）。大脑对视觉图像的预期构建于视觉通路的解剖结构和功能上，这种预期部分来自经验，但更多来先天的视觉神经回路。

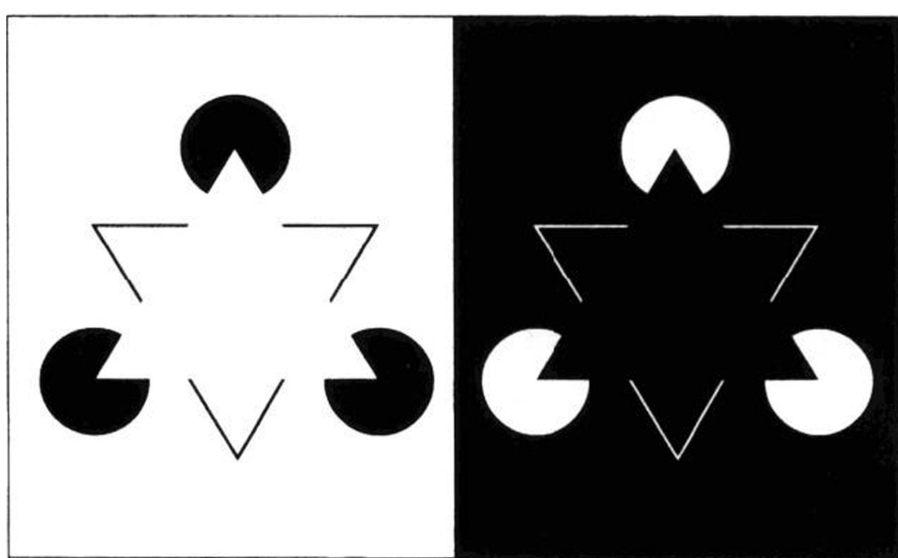


图22.1 大脑对感觉信息的重构。脑通过整合不完整的数据来解决模糊问题。例如，补全这些三角形中缺失的线。如果你掩盖图片的一些部分，就会丧失图形的提示线索，结果就不能看见三角形了。

为了解这其中的知觉技能，有必要对大脑的计算能力与现行的计算机或其他信息加工装置进行比较。当你坐在路边咖啡店，你可以辨认来往的男人和女人、朋友和陌生人，这种知觉辨认加工非常容易。然而正如一个世纪前，赫尔姆霍茨在研究知觉时提出的，计算机科学家在研究智能计算机时发现，知觉辨认功能需要大量的计算资源，其中大部分是无意识的。大脑执行的知觉计算能力是任何计算机都无法比拟的。所以能认出一个人就已经是很了不起的计算能力了，我们所有的知觉——看、听、嗅、触，这些都需要复杂的计算能力。

第二种观点是认知心理学家提出的，大脑运用先天的能力解构外部世界，整合模糊现象从而建立一个内部表征或者外部世界的认知地图，并产生一个有意义的图像。认知地图与过去事件的信息相结合，并受到注意的调节。最后，这个感觉表征组织并指挥具有特定目的的行为。

认知地图是大脑对知觉对象和行为的编码，它的提出代表着行为研究的巨大进步，也使认知心理学和精神分析学的联系更加紧密。但是这个概念也不是完全没有问题的。最大的问题在于，这些只是认知心理学家的主观推测，并没有得到客观证明。结果，认知心理学家仍然只是在描绘介于感觉输入和动物反应之间的内部表征，大脑仍然像是个黑箱。虽然这种对意识的探讨比行为主义心理学家更深刻，但是仍然缺乏进一步的生物学水平上的证据。为了一窥“黑箱”究竟，认知心理学家需要与生物学家合作。

幸运的是，在认知心理学出现的20世纪60年代，生物学对高级脑功能的研究也在走向成熟；在70年代到80年代间，行为主义心理学家和认知心理学家开始与脑科学家合作。因此，神经科学、与脑加工有关的生

物科学、与心理加工有关的行为主义和认知心理学等，开始合并成为一门新的学科领域：认知神经科学。认知神经科学研究心理表征的生物学基础，主要采用两种生物学研究手段：用电生理方法研究感觉信息如何在动物大脑中表征，用成像的方法研究正常人的感觉和其他复杂内部表征。

这两种研究手段以前是用来考察内部空间表征，结果发现它实际上是最复杂的感觉表征。因此，我们首先需要了解现有的相对简单的表征研究。我很幸运地遇到了Wade Marshall、Vemon Mountcastle、David Hubel和Torsten Wiesel。我对他们及其研究都很熟悉，这些有助于我的研究工作。

第一个进行感觉表征电生理研究的是我的导师Marshall，他主要研究触觉、视觉和听觉在脑皮层中的内部表征问题。1936年他发现躯体感觉皮层包含体表地图。与Philip Bani和Clinton Woolsey一起，他在猴脑中发现了整个身体体表对应的表征；几年后，Wilder Penfield发现了人类体表对应的躯体感觉皮层。

这些生理学研究揭示了内部表征的两个原则：第一，人类和猴子身体的每一部分都以一个系统的方式表征在皮层中；第二，这些表征不是体表各部分在大脑中简单复制的一个地形图，而是一个身体形式的生动变形，每一部分对应的比例关系不是依据真实尺寸的大小，而是依据其在感觉认知中的重要性。因此，指尖和嘴腭这些触觉敏感区占有一个与后背皮肤等不敏感区域完全不成比例的表征。Woolsey后来发现在其他动物中也存在同样的变形：比如兔子的脸和嘴在大脑中的表征区域最大，因为这是它们探测环境时最基本的途径。因此，这些地图是随着经验而发生改变的。

在20世纪50年代早期，约翰•霍普金斯大学的Vernon Mountcastle用单细胞记录法深入研究了内部表征问题，发现躯体感觉皮层中的单个神经元只对某一小块区域的皮肤信号反应，他称这个区域为这个神经元的“感受野”（receptive field）。例如，左脑的躯体感觉皮层的左手区细胞只对右手中指尖的刺激有反应，对其它区域的刺激不反应。

另外，Mountcastle注意到触觉可以进一步分为多个亚型，例如，按压皮肤和用小刷子轻轻刷过皮肤引起的触觉分属于不同的亚型。他还发现每个不同的触觉亚型都有自己的脑内通道，它们彼此分离，在脑干和丘脑中传递并换站。Mountcastle发现躯体感觉皮层自上而下是以神经元功能柱的形式组织的，每一个功能柱指向一个触觉亚型和一块皮肤。因此一个功能柱中的神经元接收食指末端表面的触觉信息，而另一个功能柱中的神经元则接收食指的压力信息。另外，大脑皮层的结构有6层，穿过垂直的功能柱。每一层的功能柱有不同的联结模式。一些接受来自大脑中其它区域的信息，另一些则发送信息到其它区域或其它的层。Mountcastle的工作揭示了感觉信息如何被解构，并发现每一个触觉亚型是分别得到分析的，只有在信息加工的后期阶段才加以整合。他也提出，功能柱组成了皮层的基本信息加工模块，这个观点现在已经被广泛接受。

别的感觉形式也是如此组织的。目前我们对视觉通道的认识比别的感觉通道要多。Hubel和Wiesel发现视觉信息沿着从视网膜到大脑皮层的通路一点一点地传递，它也是得到精确地转换，先是被分解然后被重构，我们人类根本不会觉察到。

在20世纪50年代早期，Kuffler在视网膜里用单细胞记录得到一个惊人的发现：那些细胞并不表达所有光信号，它们只表达明暗对比信号；最能够激活视网膜细胞的不是发散的光线而是光点。Hubel和Wiesel在下一步传递阶段的外侧膝状体核中也有相似的发现。并且，令人吃惊的是，一旦信号到达皮层，就需要发生转换，大部分皮层中的细胞对光点不反应，而是对具有线性特征的，比如直线、方块、正方形等比较敏感。

此外，每个皮层细胞都对线性刺激中的某个特殊朝向反应，有的对垂直朝向的线性刺激最敏感，有的则对水平朝向的敏感，也有的对有一定角度的线性刺激反应最强烈。Hubel和Wiesel接着发现，视觉系统像躯体感觉系统一样，具有相似属性的细胞（对相同朝向敏感的细胞）以功能柱的形式组合在一起。

这项研究非常了不起。作为一项脑科学的贡献，它是我们理解大脑皮层组织的重要基础。大脑皮层研究是Cajal在20世纪之交开始的，他发现个体神经元之间的联系是很精确的。Mountcastle、Hubel和Wiesel发现，这些联系的模式有着重要的功能意义，它们在皮层通路和皮层中过滤并转换感觉信息。皮层以功能层和模块的形式组织，这种组织结构可以随着经验发生改变。

正是由于他们的工作，我们才可以开始在分子层面上认识认知心理学。人们都觉得知觉应该是精确而且直接的，但是他们的研究发现却证实了格式塔心理学家的观点，也就是说在分子水平，我们原有对认知的看法是错觉，是知觉的错觉。大脑并不是简单地接纳感官输入的原始数据，然后忠诚地对它们进行得创造，而是每个感觉系统先对数据进行初步分析分解，然后根据先天固有的联系和规则重新建构原始信息，这些都与康德的观点一致！我们不是直接精确地认识世界而是像Mmintcasde指出的：

……从大脑连接到外部世界需要数百万条细微的神经纤维，这是我们唯一的信息通道，我们通往现实的生命线。这对生命本身也很重要，输入的兴奋能够在意识中得以保持，我们才能感知自己的存在。

感觉是由具有感觉神经末梢的编码功能和中枢神经系统的整合功能构成。输入神经纤维不是高保真的录音机，它们会强调某个刺激特征，忽硌其它的。

中枢神经元根据神经纤维进行事实叙述，但是它决不是完全可信的，是一定程度上的扭曲事实。……感觉是一个精华摘要，不是外部世界的复制品。

对视觉系统后续的研究发现，视觉其它方面，运动、深度、形状和颜色等都有不同的通路通往大脑，在那儿整合为一致连贯的知觉。这种

整合不是单一的分级排列，而是皮层的初级视觉区有两个平行的通路，在不同水平上互相影响。一个通路是“what”通路，传递物体形状的信息。另一个是“where”通路，传递物体的运动信息。这两个神经通路终结于负责更复杂加工的高级皮层区域。

以前大家一直认为不同方面的视知觉是在不同的大脑区域传递加工。直到19世纪末期，弗洛伊德发现，那些不能识别视觉世界某些特征的病人不是因为感觉损伤（视网膜和视神经的损伤），而是因为皮层损伤影响了他们将视觉的不同特征整合为一个有意义的模式。弗洛伊德将这些损伤形象地称为失认症。例如患有深度视觉失认症的人是因为“where”通路不能加工深度，而他的视觉是完好无损的。这样的人“无法理解事物的深度和厚度……最胖的人在他看来只是一个活动的纸板；任何事物都是平的”。同样地，运动视觉失认症的人不能加工事物的运动，但其它知觉能力是正常的。

更为有力的证据是，在“what”通路上有一个区域负责面孔识别。有的人能够识别这是一张面孔，以及面孔的一部分甚至这张面孔上的表情，却不能识别这张面孔是谁的。患有这种面孔失认症（prosopagnosia）的人经常不能认出他们的近亲甚至镜子中的自己。他们不能识别这个人的身份，不能将面孔和身份联系起来。他们必须通过对方的声音或别的非视觉信息来识别自己的亲属。在经典著作《将妻子看成帽子的人》里，天才的神经心理学家Oliver Sacks描写了一个患面孔失认症的人，该患者无法辨认坐在自己旁边的妻子，还认为是自己的帽子。在离开Sacks的办公室时，他还想拾起它，戴到头上。

那么，这些what和where通道中的有关动作、深度、颜色、形状等不同神经通路的信息如何整合为一个完整的认知呢？这个问题与知觉经验的统一性有关，被称为绑定（binding）问题：我们看一个骑单车的男孩时，为什么不是看到一些没有画面的运动或者一个静止的画面，而是看到一个彩色的连贯的三维运动的景象。这可能是将几个担负不同功能的神经通路的信息临时绑定到一起，那这种绑定是怎样、在哪儿发生的？伦敦大学最出色的研究视知觉的学生Semir Zeki提出了这个问题：

一眼看上去，整合问题似乎很简单。逻辑上只是需要将来自不同视觉区域的信号结合到一起，然后将结果“汇报”给某个管理皮层区，这个管理区会综合各方面的信息提供给我们一个最终的图像。但是大脑有自己的逻辑……如果所有的视觉区都向某个管理皮层区汇报，这个管理皮层区又向谁汇报？更直观地说，是什么负责“观看”这个管理区提供的视觉图像？这个问题不单单局限于视觉图像或视觉皮层。例如，什么在聆听听觉管理区提供的音乐，闻嗅觉管理皮层提供的气味？继续追寻这个庞大的想法是没有意义的，因为解剖发现：在视觉或者别的系统中，根本没有一个皮层区专门接受别的皮层区的汇报。因此，皮层必须运用一个不同的策略组织产生一个整合的视觉图像。

当认知神经科学家观察实验动物的大脑时，可以看到哪个细胞在活动，并且了解这个大脑在加工什么。但是大脑是用什么策略读懂自己呢？这是意识属性的中心课题，仍然是新的心理科学尚未解决的问题之

一。

最初进行这个领域研究工作的是国家健康研究院的Ed Evaits、Robert Wurtz以及Michael Goldberg，他们率先记录了正常猴脑在执行动作和注意参与的认知任务时单个神经细胞的活动。这些新的研究技术使研究者可以将单个脑细胞的活动与复杂的有知觉和动作参与的行为联系起来，观察增强和减弱知觉以及动作强度对一小群细胞的影响。

这些研究也可以帮助我们了解，在知觉和动作加工中，注意和行为决策对单个神经细胞活动的影响。认知心理学和分子神经生物学合并以后，不再像行为主义那样仅仅关注刺激和反应间的关系，也不像认知心理学那样抽象地研究内部表征，而是发现一个真实存在的内部表征——正是这种大脑中的信息加工能力引起了行为的产生。这一工作证实了1860年赫尔姆霍茨对无意识的假设，表明刺激和反应之间的加工也可以在细胞层面上进行。

20世纪80年代脑成像技术的出现促进了对大脑皮层中内部表征的细胞研究。这些技术，例如正电子断层扫描技术（PET）和功能磁共振成像（fMRI）等，对那些复杂的行为功能的多样性进行脑内定位，从而大大向前推进了Broca、Wernicke、Freud、Jackson（John Hughlings jackson，英国神经病学家）和Sacks等人的工作。运用这些新技术，研究者不仅可以看到脑活动中的单个细胞，更为重要的是可以观察脑活动中的神经回路。

我开始确信，空间记忆的分子机制可以通过研究海马如何表征空间信息得到。因为空间记忆在外显记忆中十分重要，很可能它在海马中有一个明显的内部表征。这在解剖上得到一定的支持，比如对鸟儿来说空间记忆很重要，有些鸟会在冬天到处储藏食物，这种鸟的海马也比较大一些。

伦敦的出租车司机也是个例子。与其它地方不一样，伦敦的出租车司机需要通过一个非常严格的考试才能获得执照。在这个考试中，他们必须知道伦敦每条街的名字，以及两个地点之间最快捷的线路。在两年的空间定位要求较高的工作中，这些出租车司机比同年龄的人的海马都大。而且，随着工作时间的增长，海马也越来越大。脑成像研究表明，在要求这些司机想像如何到达某一地点时，海马就开始被激活了。那么，空间记忆仅仅被储存在海马内吗？

为了解答这些问题，1992年我又带着分子生物学的视角回到用老鼠研究空间内部表征的工作中。我们已经开始用基因修饰小鼠研究海马中负责长时程增强和外显空间记忆的基因，现在我们则集中在从细胞水平研究空间内部表征与长时程增强和外显空间记忆的关系。这又带来了另一个挑战：作为外显记忆储存的一个重要特征，注意是如何调节内部表征的？这项从分子到意识的研究开启了认知分子生物学的大门，将我们带入一个新兴的认知神经科学领域。

第23章 集中注意力

从蜗牛到人类，在所有的生物中，空间信息都是行为反应的重要部分。正像O'Keefe所说的"空间在所有人类行为反应中都非常重要，我们身在其中，穿越、开拓、防护都要通过它"。空间不仅重要而且神秘，因为它没有其它感觉都有的某个特定感觉器官。那么，空间是如何在大脑中表征的？

认知心理学的鼻祖康德（Kant，1724-1805）认为表征空间的能力是大脑中固有的，人们与生具有整合时间和空间信息的能力。一旦感知到客体，诱发听觉、触觉时，就会自动地整合到特定的时空中。O'Keefe将康德的观点应用到空间外显记忆中，他认为很多外显记忆（包括我们对人物和事件的记忆）都需要空间信息的参与，比如我们记住某个人或某个物体都是记住了某个场景。这不是一个新观点，早在公元前55年，古罗马伟大的诗人和演说家Cicero）就提出了记忆单词的希腊技巧，有人至今还在用这种方法。就是依次描绘一个房子里的房间，将单词和房间联系起来，然后在内心中按照正确的顺序穿过房间。

我们没有一个专门的空间感觉器官，然而空间的表征是十分精巧的认知感觉，涉及一个庞大的绑定问题。大脑必须综合几种不同的感觉输入形式最后得到一个完整的内部表征，决不单单依赖任何一种输入形式。大脑以不同形式在不同地方表征空间信息，但是每一种表征的特征却因目的而不同。例如，有的空间表征是动作指向表征，像转移视线到某个特定的位置、果蝇回避某种不喜欢的气味以及海兔的缩鳃反射等。对于这种行为，大脑一般是用自我中心式表征方法，例如在身体的哪个方向有与视野中央凹有关的光线、气味或触摸感来自哪里。相反，其它行为，像老鼠或者人的空间记忆，就必须编码外部世界和有机体的位置关系，外部物体之间的位置关系，这时大脑采用的是世界中心表征。

对触觉和视觉这些简单的自我中心的表征研究为后面更复杂的世界中心的表征研究提供了基础。但是，1971年O'Keefe发现的空间地图和Marshall发现的触觉视觉表征截然不同，因为它不依赖于任何一种感觉形态。实际上，1959年Alden和我在探索感觉信息如何进入海马时，就曾分别刺激不同的感觉器官并记录单个神经细胞的反应，但当时没有得到明确的结果。我们没有意识到，海马是负责空间环境认知的，表征多感官的经验。

O'Keefe首次发现老鼠海马包括对外部空间的多感觉混合表征，锥体细胞就是空间位置细胞。他发现当一个动物在草场散步的时候，一些位置细胞在该动物走到某个位置时会产生动作电位，另一些则对另一个位置反应。大脑将四周的坏境分解为非常小的、连续的区域，在海马中用不同的细胞表征。老鼠进入新环境几分钟之后就建立起了空间地图。

我在1992年开始思考空间地图，想知道它是如何形成、如何保持以及注意是如何指导信息分配的。O'Keefe等人发现，即使是很简单的场所，形成空间地图也需要10～15分钟。这些都表明形成地图是一个学习

加工：练习也可以提高成绩。这个地图在最佳状况下可以保持几个星期甚至几个月，如同一个记忆过程。视觉、触觉和嗅觉是原本就有的，是康德哲学所谓的“先验知识”，而空间地图则采用一种新的表征形式，是基于学习和记忆的。康德也在空间知识中看到了习得的成分。他认为建立空间地图的能力来自大脑，但是这个空间地图不在大脑中。与感觉系统的神经细胞不一样，位置细胞不直接连通感觉刺激，他们群体的活动表征了这个动物认为自己所在的位置。

我很想知道引起长时程增强和空间记忆的分子通路是否也能构成并保持空间地图。尽管1971年O’Keefe发现了位置细胞，1973年Bliss和LΦmo发现了海马的长时程增强，却没有人尝试将两项研究结合到一起。当我们1992年开始研究空间地图时，对它的分子成分居然还一无所知，这种情况再次说明两个领域交叉的工作是多么有价值。一个科学家在实验中探寻的问题取决于他的视野。没有什么比将新思想带到另一个领域更有价值了，这种领域间的结合是Jimmy、Alden和我1965年就想做的，那时我们称之为“神经生物学和行为”。

Robert Muller是研究位置细胞的先驱之一，在与他合作的研究中我们发现，那些负责长时程增强的细胞其实对长时间保持一个空间地图非常必要。我们知道蛋白激酶A激活基因然后合成那些长时程增强后期阶段必需的蛋白质。同样地，我们发现尽管一个地图的原始信息不需要蛋白激酶A和合成蛋白质，但是这两者对保持地图长时间的“稳定性”十分重要。

但是这又带来新的问题，是不是我们在海马中记录的这些空间地图就能使动物得到一个外显记忆，熟悉这个环境？这些地图就是真实的内部表征，外显记忆的神经回路吗？起初O’Keefe将认知地图看作一种动物用来导航的空间内部表征，后来他更多地将这个地图看作一个导航表征，像指南针那样，而不是记忆的表征。我们深入研究了这些问题，结果发现当我们阻断蛋白激酶A或者抑制蛋白合成时，不仅破坏了空间地图的时间稳定性，而且损伤了获得长时空间记忆的能力。因此我们有了直接的基因证据支持空间地图与空间记忆有关，而且我们发现外显记忆就像海兔身上负责缩鳃反射的简单内隐记忆一样，地图加工的获得和保持也是不同的。

然而，人们的空间外显记忆还需要选择性记忆。因此，研究神经回路和外显记忆间的联系必须解释注意这个问题。

选择性记忆是影响知觉、动作、记忆、意识经验的重要因素。当动物被大量的刺激包围时，就需要注意一个或几个，忽视或抑制其它的刺激。大脑加工感觉信息的容量比感受环境的受体数量少多了，注意像一个过滤器，只选择某一些事件进行深加工。很大程度上正是因为选择性注意，内部表征才不必复制整个外部世界，不必计划作出所有可能的行为反应。在每时每刻的经验中，我们集中注意在某些特定感觉信息上，将其它的排除在外。如果有人进来的时候，你的视线从书上转到他身上，你就不会注意到书上的字了，也不会注意到墙上的装饰和房间里的其他人。在回忆这一段场景的时候，你会更多地记得那个进来的人，而

不是墙上的划痕。感觉器官的集中性是知觉的重要特征，正像詹姆士在《心理学原理》中谈到的。

成千上万的事物……都罗列在我的感觉中，却从不曾进入我的经验中。为什么？因为我不感兴趣。我的经验是我同意参加……每个人都知道注意是什么。它以一种清晰活泼的形式占据了头脑。集中注意十分重要，它使我们能够在纷繁芜杂的环境中高效地处理特定的事情。

此外，注意使我们能将一个空间图形的不同部分组成一个整体。博士后Cliff Kentros和我认为，要了解注意和空间记忆的关系，就要先看看注意对建立空间地图是否必要，会不会影响海马地图的有关信息和稳定性？为了检验这些假设，我们将老鼠置于4种不同的注意条件下：第一种是基本注意条件，就是环境中没有特别的刺激；第二种是需要一点点注意，就是要老鼠去吃食物；第三种是让老鼠辨认两种环境；第四种是让老鼠真正地学会一项空间任务，让老鼠在场地上活动，一些它很讨厌的灯光周期性地出现。老鼠摆脱这种烦恼的唯一方法就是找到一个没有标记的目的地，呆在那儿。老鼠这项任务学得很好。

结果我们发现就连基本注意都可以形成空间地图，并且可以保持几个小时，但是3～6小时后就不再稳定了。长时间的稳定性需要对环境强烈的注意，因此当老鼠因为要学习空间任务并探索新空间，必须特别地注意这个新的环境时，空间地图就可以保持几天，使动物几天都可以记得这个基于环境知识的任务。

大脑的注意机制是什么？注意对编码重要的空间信息并且保持较长时间有什么帮助？我已经知道注意不是大脑的魔法，而是一个调节加工。国家健康研究院的Mickey Goldberg和Robert Wurtz发现，在视觉系统中，注意增强了神经元对刺激的反应。在注意相关的现象中有明显的以多巴胺为媒介的调节通路。产生多巴胺的细胞集中在中脑，轴突投射到海马。我们发现阻滞多巴胺的活性，可以影响正在注意中的动物的空间地图。相反地，激活多巴胺受体能使没注意的动物空间地图变得稳定。中脑多巴胺能使神经元的轴突给很多区域发送信号，包括海马和前额皮层。

支持意识行为的前额皮层反馈信号给中脑，调节这些神经元的发放。我们的研究发现，其它与意识行为相关的脑区也能支持注意加工，因此，选择性注意对意识的同一性很重要。

詹姆士在《心理学原理》中指出，注意至少包括两种形式：不随意注意和随意注意。不随意注意受到自动化的神经加工的支持，在内隐记忆中比较明显。在经典条件反射中，只有条件刺激比较突出时，动物才能学会将两个刺激联系起来。不随意注意可以被一些外部刺激的特征激活，像詹姆士说的“庞大的事物、明亮的事物、运动的事物或者血”。另一方面，随意注意（如注意自己正在行驶的道路和交通）是外显记忆的特征，它产生于内部需要，刺激特征不一定很突出明显。

詹姆士认为随意注意是一种有意识的加工，因此，它可能产生于大脑皮层。从还原论的观点看，两种注意都需要明显的生物学信号，比如

调控神经网络功能和结构的神经递质。

我们对海兔、老鼠的分子学研究支持詹姆士两种注意的观点。两种注意的主要差别不是有没有显著特点的刺激出现，而是这种特点是否被意识感知到。因此当我驾车从我家到儿子家时，我意识到自己在专心考虑路线。但是当有一辆车突然出现在前方，我会不自觉地把脚放在刹车上。这些研究也表明，决定记忆是外显还是内隐的关键在于注意信号的使用方式。

在这两种记忆中，从短时记忆转化为长时记忆都需要基因的激活，并且调节神经递质需要传递刺激的重要程度信号。收到信号后，基因就开启合成蛋白质，传送到所有的突触中。例如海兔是5-羟色胺诱发蛋白激酶A，老鼠是多巴胺诱发蛋白激酶A；只不过这些显著信号对海兔来说，是进入内隐记忆，对老鼠来说，进入空间地图。

对内隐记忆来说，注意信号得以不自觉地收集，是一种自下而上的加工：在感觉神经元末梢被激活后，引起分子发生反应释放5-羟色胺。在空间记忆中，多巴胺自动出现，是自上而下的加工：大脑皮层激活细胞释放多巴胺，多巴胺调节海马的活动（图23.1）。

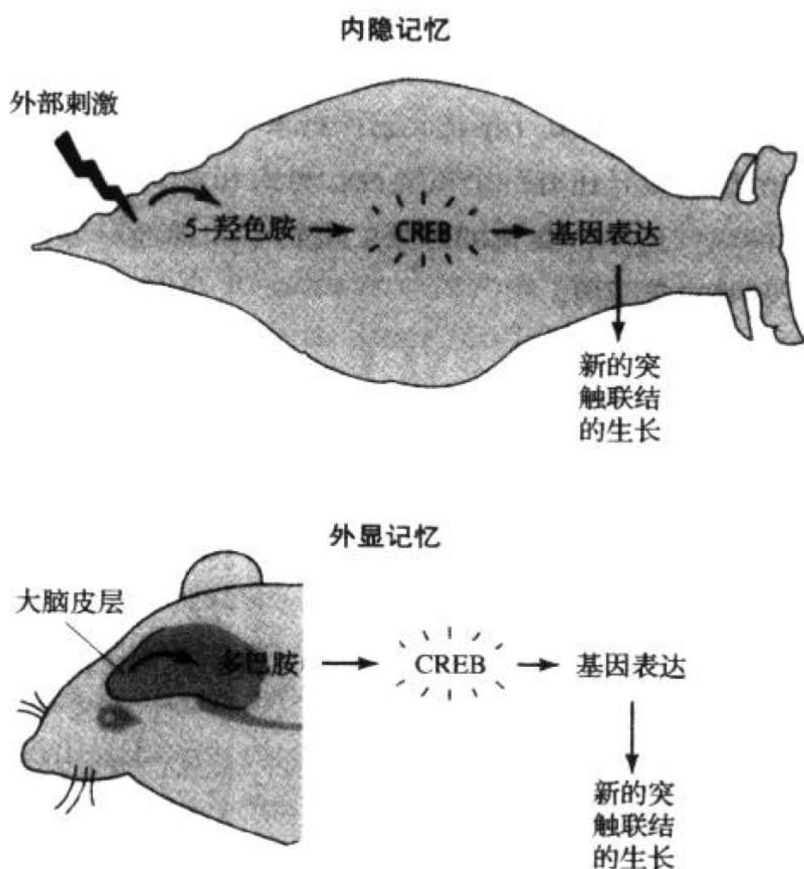


图23.1 长时内隐和外显记忆的显著信号。在内隐（无意识）记忆中，外部刺激自动触发了动物的显著信号（5-羟色胺）这激活了与长时记忆储存有关的基因。在外显（有意识）记忆中，脑皮层主动发出显著信号（多巴胺），引起动物的注意。这调控了海马的活动，进入长时间记忆储存中。

自上而下和自下而上的注意加工有相似的分子机制，同样地，在两种情况下记忆保持也有相似的机制。因此，与Kausik Si在海兔身上的发现一样，老鼠海马至少也包含一种阮病毒蛋白（prion-like protein）。Martin Theis和我发现，海兔的5-羟色胺调节CPEB蛋白数量和状态的方式，与老鼠海马的多巴胺对CPEB-3蛋白质的调节是一致的。这时可以提出一个很有新意的假设：只有当动物的注意引起了海马释放多巴胺，多巴胺通过CPEB处于一种自我保持的状态时，空间地图才可能保持稳定。

注意对保持空间地图的重要性提出了另一个问题：通过学习得到的空间地图每个人都一样吗？特别是，男人和女人采用相同的策略认识环境吗？这是一个很有趣的问题，生物学家正在开始探讨。

首先发现海马位置细胞的O’Keefe将研究扩展到空间方向的性别差异，他发现男人和女人在识别方向时有明显差异。女人主要依靠附近的线索（路标），“在Walgreen药店右拐，然后一直走，直到你看到左边有一栋带有绿色窗户的白色殖民地风格的房子”，男人则依赖空间距离线索，“往北走5里，然后右拐往东走大约半公里”。脑成像研究显示男人和女人有不同的激活区：男人在左侧海马，女人在右顶叶和右前额皮层。这些研究说明群体有效性的优势在于能优化这两种策略。

研究空间地图的性别差异还有一个重要性：男人和女人的大脑结构和认知形式有多大差异？是先天的吗？还是社会化的结果？生物学和神经科学对这些问题的回答，对那些深远的决策都是有意义的。

第五卷

因为找不到同样的动物模型，我们仍需要了解人性的很多方面。或许我们必须假设道德完全取决于上帝，如果人真是上帝的一个有机模型，那么研究我们自己可以使成们更多地了解上帝。

——Sydney Brenner，诺贝尔奖获奖致辞（Nobel Lecture，2002）

第24 章 一颗小红药

每一位记忆研究者都觉察到人们迫切地希望能有一种药物，可以改善因为疾病或者年龄带来的记忆退化。然而在新药投放市场之前，必须经过动物测试。很显然，如果能够研制外显和内隐记忆存储的动物模型，我们就可以考虑记忆障碍的治疗方案。时机相当重要，正当20世纪90年代早期研究者开始用基因修饰小鼠研究记忆时，一个用更新奇的方式研发新药的产业出现了。

1976年之前，我们这样对药物研发极感兴趣的科学家，都没有机会将新的科学思想转化为有效的治疗手段。直到1976年，情况有了戏剧性的变化。一个28岁的投机资本家Robert Swanson，意识到用基因工程研发药物的巨大潜力。他劝说加州大学洛杉矶分校的Herbert Boyer教授等加入到他的Genentech公司，这是第一个将基因研发药用蛋白质商业化的公司。当初，Swanson和Boyer联手合作时，各自投资了500美金，Swanson后来将这个生意做到几十万倍，现在它的市价是2亿美元。

分子生物学最近发现了如何快速进行DNA测序，并研发了一项基因工程技术：将某个DNA序列切除在染色体之外，然后重新排列在一起，最后将重组DNA分子导入大肠杆菌的基因组里，可以复制出多个新基因及表达该基因的蛋白质。Boyer是第一批用细菌来表达高等动物甚至人类基因的科学家之一，他确实为这种研究开发了许多技术。

Genentech公司打算用DNA重组技术大量合成两种极有药用价值的激素，即胰岛素和生长激素。胰岛素通过胰腺进入血液，调节体内的血糖。生长激素通过脑垂体调节生长发育。为了合成这两种重要的蛋白质，这个公司先研发生长激素抑制素，它可以通过胰腺进入血液抑制胰岛素的释放。

1976年之前，药物可提供的生长激素抑制素、胰岛素和生长激素是很有限的。生长激素抑制素和胰岛素短缺是因为它们必须从猪或牛身上提纯。由于动物激素的氨基酸序列和人类有些不同，所以时常引起临床过敏反应。生长激素则主要从尸体的脑垂体中提取，不仅稀少，而且容易感染朊病毒，导致Creutzfeldt-Jacob病，一种可怕的痴呆症，Irving Kuptermann曾感染此病。重组DNA合成的蛋白质来自人类基因，不仅便宜、数量大，而且无需担心安全问题。很显然Boyer和Swanson可以通过克隆人类基因，研制那些重要的药用蛋白质，通过用克隆基因取代患病基因的方法治疗有遗传基础的疾病。

1977年，在与Swanson合作一年后，Boyer开发了基因克隆技术，合成了大量的生长激素抑制素，从而使大家确信重组DNA可以制造医用价值和商业价值都很高的药。3年后，Genentech公司成功克隆了胰岛素。

第二家生物技术公司Biogen诞生在Genentech成立两年后。但是这两年非常关键。Biogen不是年轻企业家的白手起家，它有两个成熟的投资商Kevin Landry和Daniel Adams，及其背后的两个优秀团队。他们带

来的可不仅仅是1000美金和一次握手合作，而是75万美金和一个非常规范的生物技术团队。他们集合了全世界一流的科学家：哈佛的Walter Gilbert、MIT的Philip Sharp、苏黎世大学的Charles Weissman、慕尼黑马普生物所的Peter Hans Hofscheide以及爱丁堡大学的Kenneth Murray。Gilbert就任科学顾问委员会主席。

很快，一个完善的企业诞生了，这个生物技术企业不仅研制独有的新产品，而且改变了制药业。1976年，大部分大型制药企业还不敢也不能胜任重组DNA的研究，但是Biogen通过不断投资一些生物技术公司并收购别的公司，很快就做到了重组DNA的研究。

生物科技公司也在改变学术界，特别是对科学商业化的态度。与大部分欧洲国家不同，美国的学术界对科学家参与到商业圈持消极态度。法国最伟大的生物学家巴斯德19世纪就发现了引起传染病的细菌，他与企业界关系密切。他发现了葡萄酒和啤酒发酵的生物学原理，用他发明的加热杀菌法，能鉴别并排除桑蚕、葡萄酒、牛奶中的传染病细菌，挽救了牛奶业和葡萄酒工业。他研制了狂犬病疫苗，直到今天，在巴黎，当年以他的名字命名的巴斯德研究所仍然从狂犬病疫苗的研制中获取一定比例的分红。发现了突触递质化学基础的英国科学家Hemy Dale，也是自由穿梭于剑桥大学和Wellcome公司的生物研究实验室中，后来又回到伦敦国家医学研究所的学术圈里。

在美国情况正相反。Gilbert很快意识到有三个条件可以说服自己和别的生物学家改变原有的想法。第一，他们需要证实公司可以做有意义的事。第二，他们需要确保参与公司的工作不会影响原有的基础研究工作。第三，他们不需要放弃自己的科学独立性，也不会失去作为大学教授的社会价值。

到1980年，Genentech成功地研发了人类胰岛素，这就实现了第一个条件——实用性。一些生物学家开始与生物科技企业联系，一旦这些生物学家尝到“罪恶”的滋味，他们发现，自己喜欢它，喜欢科学带来有医用价值的药物，乐意得到充足的资金进行造福大众的研究，并且能从开发急需的药物中获利。然而那时学术界大部分人还是避开与企业的联系，鄙视那些给制药公司做顾问的同事。1980年以后一切都变了，学术界发现他们可以有足够的保障，可以自主决定协议的时间，保持自己的独立性。实际上更多的科学家发现自己不仅可以奉献自己的知识，而且可以通过在企业中的工作学习新的科研方法。

结果，大学的系所里也开始鼓励发展企业管理才能，哥伦比亚大学就是先驱者。1982年，Richard Axel和几个同事发现了一种可以在组织培养的细胞中表达各种基因包括人类基因的方法。Axel在哥伦比亚大学申请了这项专利。几个大的制药公司很快采用这项技术研发新的有治疗作用的药物。在接下来的20年（一项专利的有效期）中，哥伦比亚大学仅这一项专利就赚了50亿美金。这些资金用来开设新系，增加科研投入，当然Axel和别的发明者也有分红。

几乎同时，英国剑桥大学医学研究所实验室的Cesare Milstein发现

了如何制造单克隆抗体，这是一种高度特异性的针对某一蛋白质区域的抗体。他的技术也迅速引起了制药企业的关注，并被广泛用于新药开发中。但是医学研究所和剑桥大学的思想仍停留在过去，他们没有申请专利，失去了这一大笔本来应该属于他们的收入，更无法支持发展其他科研。别的大学把这一切看在眼里，也都开始建立了维护知识产权的团队。

不久以后，许多清高的分子生物学家开始进入新的生物技术公司的顾问委员会。这些公司早期主要研制激素和抗病毒剂，但是到了20世纪80年代中期，那些金融家希望能用神经科学技术研制治疗神经和精神疾病的药物。1985年，Richard Axel邀请我在纽约一个生物技术公司的董事会上谈谈阿尔茨海默病，这是一家由他担任顾问的以色列公司。我对这种疾病做了简要的介绍，并指出它是一种流行病，因为在超过65岁的人群中，发病率不断增加，如果能找到治疗的方法将会为大众健康带来极大的益处。

事实上，我所传达的信息对神经科学界是显而易见的，但是他们对风险资本并不了解。那次会议之后，那个公司的董事会主席Fred Adler邀请Richard和我第二天共进午餐，他建议我们开一个新公司，专门以大脑为研究对象，用分子科学的办法研究神经系统的疾病。

起初，我不愿意参与到生物技术中，因为担心会很乏味。我和大部分学术界原来所持的观点相似，认为生物技术和制药公司的科学研究十分单调，卷入商业风险中很不明智。Richard却鼓励我加入，并且说这种工作相当有趣。1987年，我们成立了“神经遗传学”（Neurogenetics）公司，后来改名为突触医药公司（Synaptic Pharmaceuticals）。Richard和Adler让我担任科学顾问委员会主席。

我邀请Walter Gilbert加入顾问委员会，我是1984年认识他的，他是20世纪后半期最为杰出、多才多艺的天才生物学家。他在Monod-Jacob的基因调节理论的基础上，分离出第一个基因调控因子，正像预期的，证明了它是一个与DNA结合的蛋白质。随后，他继续研究得到了DNA测序的方法，并因此获得了1980年的诺贝尔化学奖。作为Biogen的创始人，他很了解如何做生意。我想正是他的科学成就和商业见识使他如此成功。

1984年Wally[39]离开了Biogen，回到了哈佛，并转向神经生物学的研究，在这个领域他也很快有了一定成就。因此我估计他可能会乐意加入我们的团队，并且在这个领域继续学习。果然他同意了，这真是巨大的惊喜！Denise和我为此养成一个习惯，在每次科学顾问委员会会议的前一天晚上，邀请Wally在一个高级的餐馆共进晚餐，这个习惯一直保持至今。

Richard和我还邀请了别的科学家加入我们的顾问委员会，包括Tom Jessell，我在哥伦比亚大学的同事，一个天才的发展神经心理学家；Paul Greengard，研究大脑第二信使的先驱者，从耶待大学转到洛克菲勒大学；Lewis Roland，哥伦比亚大学神经学系主任；Paul Marks，哥

伦比亚大学临床医学院的前院长，后来是Memorial Sloan-Kettering癌症中心的主任。这是一支实力相当强劲的团队，我们用好几个月的时间探讨公司未来的发展方向。

起初我们打算专门研究肌萎缩性脊髓侧索硬化，Alden Spencer就死于这种病，后来又考虑了多发性硬化症、脑肿痛以及脑中风。但是我们最后还是决定做一些与神经递质5-羟色胺受体有关的研究。许多重要的药物，例如几乎所有的抗抑郁药物都通过5-羟色胺发挥作用，Richard刚好分离并克隆了第一个5-羟色胺受体。揭示这些受体的分子生物学基础，也就开始了对许多疾病的研究。而且，Richard克隆的受体只是一大类促代谢受体之一，所以可以用这种方法为其它通过第二信使发挥作用的递质克隆相应的受体。

这项研究得到了Kathleen Mullinex的大力支持，她是哥伦比亚大学的副教务长，我们邀请她做执行总裁。尽管Mullinex不懂神经生物学，但她提出受体可以用来检测新药。委员会将这个观点更具体化了：我们可以克隆5-羟色胺和多巴胺的受体，了解它们的功能，然后设计新的化合物来控制它们。Paul Greengard和我起草文件详细说明这个思路。我们用Richard Axel成功克隆的第一个5-羟色胺受体为例。

这个公司有一个非常好的开端。我们聘请的科研队伍十分优秀，可以熟练克隆新的受体，后来我们与Eli Lilly和Merck建立了合作关系。公司1992年实现公有化，解散了这个科学顾问委员会。我继续留下来做科学顾问，3年后我又开了一家与我自己的研究领域相关的公司。

创办这个新事业的想法源自在1995年的一个晚上，也是Denise和我与Walter Gilbert共进的晚餐上，那时Wally和我正在讨论我的一个新发现一老鼠的记忆老化可以改变。这时，Denise建议我们开一个研发“小红药”的公司，专治记忆老化。受这个观点的启发，Wally和我与Jonathan Fleming合作，他是来自Oxford Partners Group的商人，曾经支持过突触医药公司。Jonathan帮我们从拜耳制药公司（Bayer Pharmaceuticals）找来Axel Unterbeck。1996年我们四个人成立了一个新公司——记忆药业公司（Memory Pharmaceuticals）。

开一个直接以自己研究为基础的公司令人很兴奋，可是开公司，即使是基于自己的研究也是非常需要时间精力的。有些学者离开大学专职开公司，我没有打算离开哥伦比亚大学或者霍华休斯医学研究所，但是我想创办这个公司，等成立了，我就做兼职顾问。哥伦比亚大学和霍华休斯研究所都有经验丰富的律师，他们帮我拟了兼顾企业制度要求和我自身需求的顾问合约，先是跟突触医药公司，后是跟记忆药业公司。

加入这两个生物技术公司拓宽了我的视野。记忆药业公司让我将我自己的基础研究成果转化为治疗病人的药物，并且使我了解公司是如何运作的。在一个典型的大学院系里，下级职员是独立的，在他们的职业生涯初期，培养他们独立发展自己的研究而不是合作精神。在商业运营中，人们必须为公司的利益而合作，运用各种智力和财力推动每一个产品往更好的方向发展。当然这种企业中的合作精神在大学虽然很少见，

但也有例外，比如人类染色体项目，也是为了共同的目标，凝聚了许多人的努力。

新公司是基于这样的理念：将记忆研究扩展为应用科学，随着我们对记忆机制的深入了解，相信有一天可以治疗那些认知疾病。正如我在那家生物技术公司董事会上指出的，记忆损伤现在比起50年前我刚开始研究时更加普遍，因为现在人们的寿命变长了。甚至在健康的70岁的人群中，只有40%的人记忆力还像自己30岁那样。剩下60%中，一半有轻微的记忆损伤，或者称为良性衰老性遗忘症。而另一半则患有阿尔茨海默症，或称老年痴呆症，大脑渐进性衰退症。

早期阿尔茨海默症只有一些轻微的认知障碍，很难与良性衰老性遗忘症相鉴别。但是到了后期，记忆以及其他认知功能都开始大幅度衰退。这是因为突触联结的缺失和神经细胞的死亡。组织细胞的破坏是由脑细胞之间的一种异常——不溶性β-淀粉样变并堆积而成斑状物质造成的。

我是在1993年将注意转向良性衰老性遗忘症[40]的。这种疾病的名称有点委婉，因为这种记忆失常不是以衰老开始，以良性结束。它往往出现在某些40多岁的人身上，并且症状逐渐明显。随着我们在海兔和老鼠身上得到的对记忆储存的认识不断增加，我希望可以了解这种记忆老化的根本性问题，找到治疗记忆障碍的方法。

我在查阅关于良性衰老性遗忘症的文献时，发现这种记忆失常与海马损伤引起的记忆损伤在特征上相似，都是不能继续建立新的长时记忆。跟H.M.一样，患有良性衰老性遗忘症的人可以正常交流，并且仍然保持短时记忆中的思想。比如说，一个老人在宴会上能够记得刚刚介绍给他的新朋友名字，但是第二天就会忘得干干净净。这些相似特征给我的启发是：记忆老化可能与海马有关。后来通过对人类和实验动物的检查证实了这个观点。另一个线索是随着年龄增长，海马中释放多巴胺的突触减少了。我们很早之前就发现多巴胺与维持长时程易化及外显空间记忆的调节性注意有关。

为了更多了解这种记忆缺失，我和同事们采用自然发生的模型。实验室的老鼠一般可以活两年，3到6个月的老鼠是比较年轻的，12个月时，它是中年，18个月是老年。我们用迷宫作业检测空间记忆中基因的影响。在一张圆台中间的老鼠要找到设在四周的逃生口，必须发现那个逃生洞和墙上装饰标记的空间对应关系。我们发现年幼的老鼠很快通过随机和依次顺序的策略学会更有效的空间策略，而年老的老鼠难以学会空间策略（图24.1）。

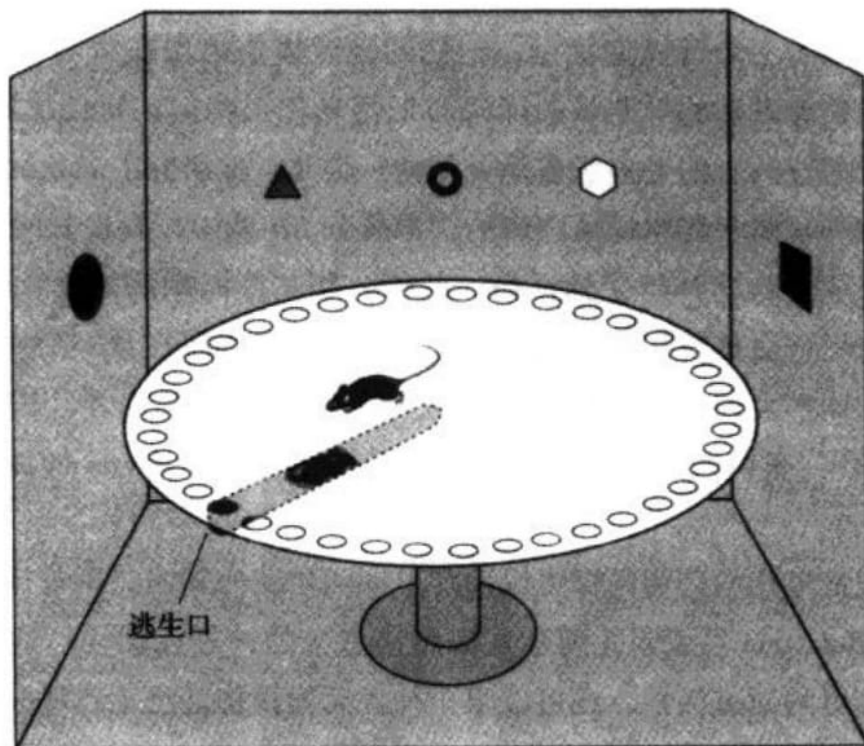
我们也发现，跟人类一样，不是所有的年老老鼠都有损伤，有一些记忆还是跟年轻的老鼠一样。而且，记忆的损伤主要发生在外显记忆。我们用一系列的行为测验检查他们简单的认知和动作技能，发现内隐记忆并没有受到影响。最后，记忆损伤不局限在老年的老鼠中，也有中年就开始的。所有这些发现表明属于人类的特征也属于老鼠。

如果一个老鼠空间记忆损伤，那么一定是海马有问题了。我们考察

了有记忆损伤的老年老鼠海马的Schaffer侧支，发现与长时记忆关系重大的长时程增强的后期有缺陷。而没有记忆损伤的老年的老鼠有正常的长时程增强，跟幼年老鼠一样有正常的空间记忆。

我们曾经发现，长时程增强的后期阶段通过cAMP和蛋白激酶A调节，多巴胺可以激活这个神经通路。当多巴胺作用于海马锥体细胞里的受体时，cAMP的集中性增强了。我们发现那些能够激活多巴胺受体的药物也能够增强cAMP，克服长时程增强后期阶段的损伤。他们也能克服基于海马的记忆损伤。

博士后Mark Barad和我都猜测老年老鼠的长时空间记忆损伤可以通过调整cAMP得到改善。cAMP通常会被一种酶破坏，然后信号无法得到完整的传递，Rolipram（一种抗精神失常药）可以抑制这种酶，增加cAMP的活性，传递更多信号。果然，在老年老鼠身上，Bamd发现Kolipram大大改善了海马的学习功能，服用Rolipram的老年老鼠与幼年老鼠完成任务情况一样好；Rolipram也改善了幼年老鼠的长时程增强和与海马相关的记忆。



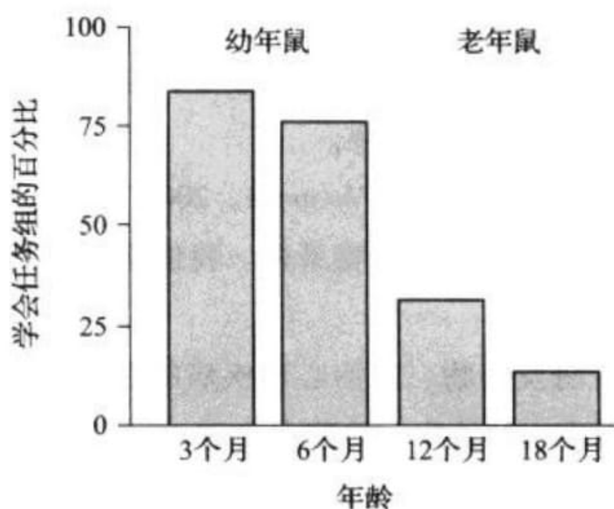


图24.1 老鼠在空间任务中表现出与年龄相关的记忆损伤。Barnes迷宫（上图）给老鼠提供了一个逃生口，和几个视觉方位线索。老年鼠很难发现这些线索和逃生口的空间联系（下图）。这与海马功能损伤有关。

这些结果表明，老年动物的海马相关性学习功能衰退至少部分是因为长时程增强后期的年龄相关损伤。更重要的是，这表明良性衰老遗忘

症有可能是可逆的。如果真的如此，不久的将来，老年人可以服用通过上述研究研发的药物得到医治。

记忆药业公司的领导层了解到未来有望医治良性衰老件遗忘症后，就更加想知道，随着我们对记忆的分子机制的了解，还有哪些记忆障碍是可以医治的？因此，记忆药业公司也开始了对早期阿尔茨海默病的研究。

阿尔茨海默病的一个奇怪症状是，记忆的轻微损伤出现在海马淀粉样蛋白斑沉积之前。因为阿尔茨海默病的早期认知障碍与记忆老化很相似，哥伦比亚大学的Michael Shelanski开始考虑这两者的受损通道是否相同？为此，他研究了老鼠的海马。

他将老鼠海马暴露在淀粉样蛋白斑的剧毒成分Aβ肽中，发现长时程增强在神经元死亡或蛋白斑形成之前就开始受到损伤。此外，阿尔茨海默病的动物模型也表明记忆损伤出现在淀粉样蛋白斑沉积或细胞死亡之前。在检查暴露在肽中的海马基因表达时，Shelanski和同事发现Aβ肽降低了cAMP和蛋白激酶A的活性。这一发现表明这种肽可能损伤cAMP-蛋白激酶A系统。而且他们也发现用Rolipram增加cAMP活性可以降低肽的毒性。

治疗老鼠记忆老化的药物同样可以治疗早期阿尔茨海默病。哥伦比亚大学的Ottavio Arancio也发现Rolipram可以阻止阿尔茨海默病患者的神经元损伤，这表明cAMP不仅可以加强已经衰退的通道活性，还可以阻止神经元的损伤甚至重建那些缺失的联结。

记忆药业公司和别的公司研发的抗记忆损伤药物除了针对年龄相关记忆损伤和阿尔茨海默病之外，还在不断拓展到其它伴随神经精神疾病的各种记忆损伤问题。例如，严重的抑郁症会引起戏剧性失忆；还有精神分裂症，会引起工作记忆受损及执行功能的障碍，比如无法安排事件的主次和顺序。

记忆药业公司现在位于新泽西州的Montvale。2004年公司走向公众化。公司研发了四个与治疗年龄相关的记忆损伤症的药物系列。我们甚至在数月之内提高了老鼠对新任务的记忆能力。

生物技术时代肩负着研发药物、医治心理疾病的重任。在未来十年中，我们将发现对记忆分子机制的了解带来的治疗上的重大突破，完全是90年代难以想像的。这些药物的医疗意义是显而易见的，而生物技术公司对新意识科学和学术界的影响也不容忽视。一些优秀的科学家们不仅仅担任科学顾问，有些甚至放弃大学里优越的职位，到生物技术公司做他们认为更好的工作。Richard Scheller是一个非常出色的分子生物学家，在Axel和我开始将分子生物学应用到神经系统研究时，他曾作为博士后和我们一起工作。他离开斯坦福大学和霜华休斯医学研究所，成为Genentech公司的研究中心副主任。在他之后是斯坦福大学著名的发展神经生物学家Marc Tessier-Lavigne，加州大学Berkeley分校的研究果蝇神经系统的学科带头人Corey Goodman，名单不胜枚举。

生物技术公司现在成为科学家们在大学学院以外的另一个职业选

择。既然在顶级公司中的科研质量这么高，科学家们自然愿意游走在学院派科学和生物技术公司之间。

像记忆药业这样的公司为人们带来了治疗记忆损伤的希望，也为研究大脑的科学家们带来了第二个职业选择，然而与此同时，也提出了科学伦理问题。有没有必要提高正常人的记忆力？是否可以在考大学之前让有支付能力的学生服用增强记忆药丸？对此有大量的争论，我的观点是除了有学习障碍的学生，正常的健康学生不需要记忆增强药物就完全可以胜任学习了，努力学习本身就可以增强正常人的认知能力。

从大的方面讲，这个问题与基因克隆和干细胞培育引起的争议本身是一致的。生物学界正处在一个被那些诚实、品质高尚的人们所排斥的伦理谴责中。

我们该如何使科学进步和科学伦理统一？这里有两个关键点。第一个是自由的科研工作应该像自由言论一样。我们既然是一个民主社会，就应当保护科学家做研究的自由权利。第二点是如何评估一项科学发现的应用价值。科学家可以参与科学发现，却无权决定应用哪一个发明成果，科学产品的应用需要伦理学家、律师、病人、牧师，当然还有科学家共同探讨。

历史上，伦理学是哲学的一个支派，主要探讨人类的道德问题，随着生物技术的发展，以生物学和医学研究为讨论对象的生物伦理学诞生了。William Safire是《纽约时报》的专栏作家，同时也是DANA基金会的会长。这个基金会成立于2002年，是一个关注神经伦理学领域的公益组织，帮助公众了解脑科学的重大发现。Safire发起了一个名为“神经伦理学：如何规划范围”的讨论会，到会的科学家、哲学家、律师、神职人员都发表了自己的看法，内容涉及个人职责和自由意志、心理疾病患者的能力、实验立场和新治疗模式以及社会意义等。

为了解决这种认知增强药物的伦理学问题，我和宾夕法尼亚（Pennsylvania）大学的Martha Farah、斯坦福生物医学伦理中心的Judy Illes、基因伦理学中心的Robin Cook Deegan，以及来自杜克（Duke）大学的伦理、法律和政策中心等的其他几个学者都在2004年参与了讨论。我们在《白然-神经科学综述》上发表题为：“认知神经发展：我们能做什么，我们该做什么？”的文章。

DANA基金会继续组织公开的神经伦理学讨论。哈佛大学教务长Steven Hyman最近在DANA出版物中说道：“从大脑隐私性到情绪认知的增强需要大量的讨论，最好在科学先驱组织回应之前有个成熟的结论。”

第25章 老鼠、人类与心理疾病

正如20世纪90年代对外显记忆的研究曾促使我回到自己在大学时期就感兴趣的精神分析领域那样，在新千年伊始，在老鼠身上进行的记忆老化研究又使我回到心理疾病的研究中。这些问题当初曾吸引我成为一名精神病学医生。这些研究兴趣的复苏是由于几方面的因素。

首先，我所从事的记忆研究成果，使我开始思考那些与复杂记忆以及记忆中选择性注意相关的问题。对记忆损伤的研究，比如年龄相关的记忆障碍及阿尔茨海默病，使我们更有信心考虑其他心理疾病的动物模型。我进一步被心理疾病伴随记忆障碍的发病形式所吸引，例如创伤后应激障碍（post-traumatic stress disorders，PTSD）、精神分裂症和抑郁症。有了对记忆的分子生物学基础的深入理解，以及认识了老鼠所表现出的与年龄相关的记忆损伤，我们此时有可能思考研究记忆功能障碍对治疗心理疾病以及维护健康心理的作用了。

其次，在我的职业生涯中，精神病学也经历了一个向生物学转变的趋势。20世纪60年代，我在马萨诸塞州心理健康中心时，大多数精神病学家认为行为的社会决定性与生物决定性相互独立，分别作用于心理的不同方面。精神疾病主要还是简单分为两大类——器质性病变和功能性病变。这种划分起源于19世纪，是根据对有不同心理疾病的病人尸检的结果。

这种检查方法有很大的局限性，难以发现那些细微的病变。结果，只有阿尔茨海默病、亨廷顿病以及酒精中毒引起的心理疾病被称为“器质性心理疾病”，因为在解剖这些患者的大脑时，可以清楚地看到明显的损伤；解剖抑郁症、精神分裂症、神经衰弱症患者并没有发现肉眼可见的明显损伤，所以称之为“功能性心理疾病”。通常这种“功能性心理疾病”患者受到社会的歧视，被认为是他们的父母将这些疾病带进他们的心理中的。

现在我们已经不再认为只有器质性疾病通过大脑的生物学病变影响心理状态。实际上，新的心理科学的核心思想就是，所有的心理加工都有生物学基础，都需要“头脑中”有机分子和细胞的加工。因此，这些加工的变异或失常也都应该有生物学基础。

最后一个点燃我重新开始精神病学研究的因素是在2001年，当时我需要为《美国医学协会杂志》（Journal American Medical Association）写一篇题为“分子生物学在神经精神病学中的作用”的综述，我的一个老朋友，霍华休斯医学研究所的副主任Max Cowan跟我合写。写这篇文章时，我吃惊地发现有人将动物疾病模型和分子遗传学大量用于神经病学而不是精神病学。我想知道：为什么分子生物学不能这样应用到精神病学？

最主要的原因是神经疾病和精神疾病在很多重要方面都有所不同。神经学长期以来是基于大脑病灶定位。中风、脑瘤、脑萎缩都有明显的结构性损伤。临床研究告诉我们，在神经病学中，定位真的很关键。一

个世纪以来我们都知道亨廷顿病是大脑尾状核病变的结果；帕金森病是纹状体-黑质通路障碍的结果，而肌萎缩性脊髓侧索硬化（ALS）则主要影响了运动神经元。我们知道这些疾病之所以引起不同的运动障碍，是因为都与运动系统的某个成分损伤有关。

此外，许多一般的神经疾病都是遗传的，包括亨廷顿病、脆性X综合征、某些ALS，以及早发型阿尔茨海默病。既然上述每种疾病都是一个异常的致病基因所致，并且会遗传，那么找到这些致病基因可能会相对容易。一旦识别了这种基因变异，就可以在老鼠和苍蝇身上表达这个突变的基因，从而了解基因诱发疾病的机制。

了解了这些解剖学定位、特性和某个特定基因的活动机制，医生诊断神经障碍不再仅仅依赖行为症状。从20世纪90年代开始，医生还可以利用一系列生化检查，包括不良基因、蛋白质、神经元成分等检丧。有时也会对患者进行大脑扫描，确认某个特定的区域是否发生病变。

与神经病学取得的成功相反，分子生物学对精神病学的影响很微小。抑郁症和精神分裂症发病率比一般的神经疾病高，我们对致病原因了解甚少。因为我们对这些精神疾病的分子缺陷不了解，甚至不知道这些损伤在大脑哪部分表达。

寻找精神疾病的病因比定位脑损伤困难得多。一个世纪以来，对心理疾病患者大脑的尸检中都没有发现明显的病灶。焦虑状态和各种形式的忧郁症是情绪障碍，精神分裂症是思维障碍。情绪和思想都是某于复杂神经回路的复杂心理加工，直到现在，我们也不是很了解这些神经回路。

而且，尽管大多数心理疾病都有重要的基因成分，但是他们没有直接的遗传模式，因为这些疾病并不是单个基因引起的。没有一个专门的精神分裂症基因，同样，像焦虑症和抑郁症等主要的心理疾病也没有。别的精神疾病也没有。实际上，大部分精神障碍都有一个混合的基因和环境基础，即必须出现某个特定的环境因素，才会引起障碍。例如，同卵双生子基因相同，一个有亨廷顿病，另一个也一定有。但是如果一个有精神分裂症，另一个只有50%的可能患病。引起精神分裂症的可能是一些早期的非基因因素，比如子宫内感染、营养不良，或者压力。正是因为这种遗传模式的复杂性，我们还没有识别主要心理疾病的致病基因。

从海兔的内隐记忆研究转到老鼠外显记忆和空间表征的研究，也意味着我从一个相对简单的领域进入一个复杂得多的领域，这个领域对加深人类行为的理解更为重要，但是至今还很少有出色的成果。在寻找心理障碍的动物模型时，我迈进了一个未知的领域。当年我是最早用海兔研究内隐记忆的，用老鼠研究外显记忆时已经不算早了，但是我却是较晚进入心理疾病的生物学研究的。在我之前许多人都已经研究心理疾病的动物模型了。

因为对这些心理疾病的神经回路、致病基因还不了解，所以很难建立动物模型。有一个例外，就是我最初关注的焦虑症。虽然我们很难知

道老鼠是否得了阿尔茨海默病，也很难知道老鼠是否得了忧郁症，但是任何一种具有完善中枢神经系统的动物，从蜗牛到老鼠到猴子到人，都会害怕或者焦虑。恐惧容易识别，因此不仅动物本身感到恐惧，我们也可以识别它们的焦虑。也就是说，我们能读懂其想法。这种观点是1872年达尔文在他的经典论著《人类和动物的情感表达》（The Expression of Emotions in Man and Animals）中提出来的。

达尔文提出的这个重要生物学观点，推动了焦虑状态动物模型的发展。恐惧本身是对威胁的一种重要的本能反应，对于生存是很有价值的。焦虑代表一种对潜在危机的知觉。正如弗洛伊德指出的，正常的恐惧（焦虑）有助于对危险环境的把握和个人成长。通常焦虑有两种主要形式：本能焦虑（本能的或天生的恐惧），有机体内部受基因控制的恐惧；习得性焦虑（习得性恐惧），可能会部分遗传，但主要来自于个体经历。我们知道，本能焦虑很容易通过学习，与某个中性刺激发生关联。既然每一种有利于生存的能力都会在进化中得以保持，本能焦虑和习得性焦虑也因此就在动物王国中保存下来（图25.1）。

两种焦虑都可能引起病态。在威胁巨大又持久存在以致不能动弹时，本能焦虑就变得病态了；当习得性焦虑由非真实的威胁信息诱发，即中性刺激与本能焦虑发生关联时，也成了病态。因为焦虑症是最普遍的心理疾病，所以它吸引了我的兴趣。10%～30%的人一生中会受它折磨！

通过对人类和实验动物的本能焦虑和习得性焦虑的研究，我们对人类的两种恐惧行为和生物学基础有了更多的了解。最初的行为发现之一是弗洛伊德学说和美国哲学家詹姆士提出的，他们认为恐惧包括意识和无意识两部分，但同时也提出了这两部分是如何相互作用的疑问。

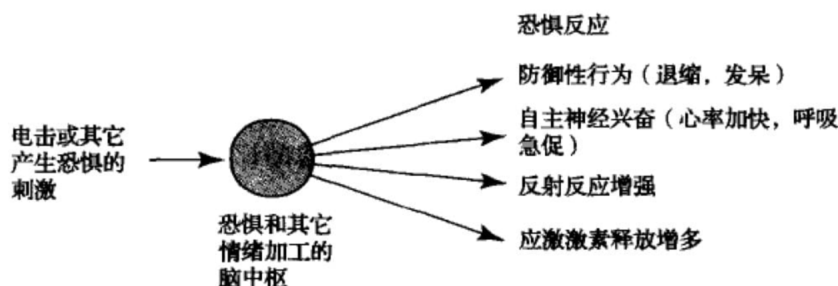


图25.1 对恐惧的防御性反应在进化中得以保存

通常我们认为人类的恐惧始于某个重要事件的意识知觉，比如看见房子着火后，立即引起大脑皮层的情绪反应——恐惧，然后传送信号到心脏，再到血液、肾上腺、汗腺。根据这种观点，一个意识到的情绪事件引起了后期机体无意识的、反射性的本能防御反应。

詹姆士反对这种观点，在1884年发表的那篇极有影响力的文章——《情绪是什么》中，他指出情绪的认知经验迟于情绪的生理表达。他认

为，当我们遇到一个有潜在危险的环境，例如一只熊坐在路中间，对熊的凶残性评价，不会产生一个意识知觉的情绪状态。直到我们逃走，我们才感到害怕，我们身体先有本能反应然后才产生知觉，来解释这种身体反应。

基于这种观点，詹姆士和荷兰心理学家兰格（Carl　Lange）指出，情感的意识体验发生在大脑皮层接受到身体生理反应的信号之后，或者说意识体验发生在某些无意识的生理变化（如血压、心率的升高或降低）之后。因此，当你看到火，你感到害怕是因为你的皮层刚刚收到身体信号：心跳加速、膝盖发抖、流汗等。詹姆士写道：“我们感到难过是因为我们哭了，感到愤怒因为我们拍案而起，感到密怕因为我们发抖，而不是因为难过、愤怒、害怕而哭泣、拍案而起和发抖。”根据这种观点，情绪是对中枢神经系统引起的机体变化的认知反应。我们的日常经验使我们确信机体信息引起了情感体验。

很快有实验支持了詹姆士-兰格理论的一些方面。那些客观上不同的情绪与自主的、内分泌的、随意的反应是相联系的。而且那些脊椎受伤的人，切断了身体损伤部位以下的自主神经系统的反馈信息，就很难体验到激烈的情绪。

然而随着时间的发展，我们开始发现詹姆士-兰格的理论仅仅解释了情绪行为的一个方面。如果生理反应只是唯一的影响因素，情绪的保持时间就不会比生理反应更长。事实上，有些情绪引起的思维行为反应在威胁消失后仍能保持很长一段时间。相反地，有些情绪体验比身体反应还短暂。因此，决不是反馈的生理信号引起了情绪体验。

神经病学家Antonio　Damasio修正了詹姆士-兰格的理论，他指出情绪体验是机体反成的高级表征，可以是很稳定的，能持续相当长的时间。因此，人们对情绪产生达成了一致意见：首先是对某个刺激的无意识的、内隐的评估，随后引起了生理反应，最后出现了或持久或短暂的有意识体验。

为了了解情绪的初始体验在多大程度上与意识或无意识加工有关，科学家需要像研究意识和无意识的认知加工那样，用细胞和分子学的手段研究情绪的内部表征。于是他们用动物模型对之进行研究。在随后的20年中，逐渐发现了一些情绪的神经通路。通过对动物模型的研究，人们发现情绪的无意识部分是自主神经系统和负责调控的下丘脑的活动结果。在人类身上进行的情绪的意识研究发现，情绪意识是通过扣带回执行的大脑皮层的评价功能实现的。联结两个部分的就是位于皮层深处的杏仁核。杏仁核将情绪的意识体验和情绪的生理反应联结起来，特别是恐惧情绪。

对人类和啮齿类动物的研究表明储存无意识、内隐情绪记忆的神经系统与产生有意识记忆的神经系统不同。损伤了与恐惧情感有关的杏仁核，导致某种情绪刺激无法诱发相应的情绪反应；相反，损伤了与意识记忆有关的海马，就会导致不记得曾经出现过的刺激。因此，意识认知系统使我们可以选择采取哪种行为，无意识情绪评估系统将我们的选择

局限在与当前情境有关的行为。这种观点的精华在于它使情绪研究与记忆储存联系起来了。情绪记忆的有意识提取与内隐记忆储存有关，情绪记忆的有意识回忆则与外显记忆储存有关，需要海马的参与。

恐惧最主要的特征是它可以通过学习与中性刺激发生关联。一旦如此，中性刺激也可以诱发人们的长时情绪记忆。这种习得性恐惧是创伤后应激障碍、社交恐惧、广场恐惧（害怕空地）和舞台恐惧等的主要原因。在舞台恐惧及其它可以预期的恐惧中，未来事件（比如登台）与某些出错的预期（忘词）联系到一起，引起了恐惧。创伤后应激障碍往往是因为遭遇极端恐慌的事件比如生死搏斗、身体剧痛、抢劫，或者虐待。很显然当这种恐惧场景再次发生时，会令人们想起最初的创伤。这种障碍最主要的特征是创伤记忆多年来都很难磨灭，一旦出现危机就会勾起痛苦回忆，这是因为可怕的刺激激活了长时记忆。在创伤之后，负责情感加工的杏仁核可以在有机体的一生中都保持这种创伤记忆，这是如何发生的呢？

我的老鼠习得性恐惧研究其实是扩展了对海兔的研究工作。在研究海兔习得性恐惧时我们看到，经典条件反射将两个刺激联系起来。中性的条件刺激（比如轻轻刺激软体动物的虹吸管）和引起恐惧的非条件刺激（比如电击动物尾部）联系在一起。像电击海兔尾部那样，电击老鼠的脚会引起本能恐惧，作出诸如退缩、蜷缩、呆住等反应。然而向老鼠呈现的条件刺激（例如一个纯音）本来是中性的，不会引起这些反应。

但是将声音和电击配对重复呈现时，动物就学会将两个联系起来，明白声音就意味着电击。因此，对声音也会产生恐惧反应（图25.2）。

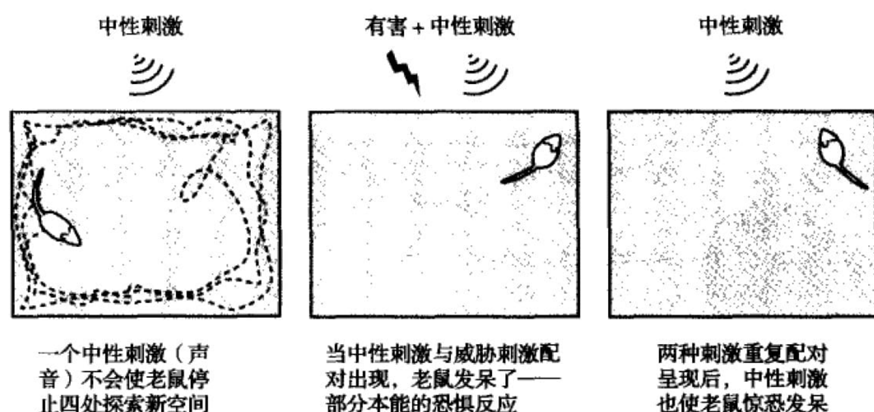


图25.2 制造老鼠的习得性恐惧

尽管老鼠的习得性恐惧的神经回路远比海兔复杂，但是我们也已经了解相当一部分了。纽约大学的Joseph LeDoux和Emory大学的Michael Davis的研究使我们了解到，啮齿类动物和人类一样，先天恐惧和习得性恐惧都激活杏仁核中心的神经回路，而且他们描绘了条件刺激和非条件刺激是如何到达杏仁核并诱发恐惧反应的。

在纯音和脚部电击两种刺激配对呈现时，纯音信息（条件刺激）激

活了听觉接受器官耳蜗的感觉神经元。这些感觉神经元轴突指向到负责听觉的丘脑神经元。丘脑的神经元形成两条通路通往杏仁核外侧核，这是杏仁核的最初的入口：直接通路从丘脑直接到外侧核，间接通路先到听觉皮层，然后到外侧核，从而包含了皮层内引起了意识知觉的区域（图25.3）。两个传递声音信息的通路终止于外侧核锥体神经元的突触联结。

来自非条件刺激——电击脚的疼痛信息激活了丘脑中另一条神经通路，该通路终止于一簇与痛觉加工有关的神经元。丘脑中的这些神经元也有直接和间接两条通路通往外侧核的锥体细胞。间接通路穿过了躯体感觉皮层。

两条分离通路的存在，一条穿过皮层，一条不穿过皮层，证明了恐惧信息的无意识评估先于有意识的皮层评估，跟詹姆士-兰格的理论是一致的。间接通路加工速度较慢，在我们通过间接通路意识到枪响之前，恐怖信息已经通过快速的直接通路引起了我们心动过速、流汗等反应。

除了作为条件刺激（声音）和非条件刺激（电击）传入信息的交汇点以外，杏仁核的外侧核也会评价威胁刺激并安排机体作出适应性反应，输出联系到两个重要的效应区：扣带回和下丘脑。下丘脑负责恐惧表达，作出“逃走还是抵抗”的反应（心跳加速、流汗、口干、肌肉紧张），扣带回负责恐惧评价。

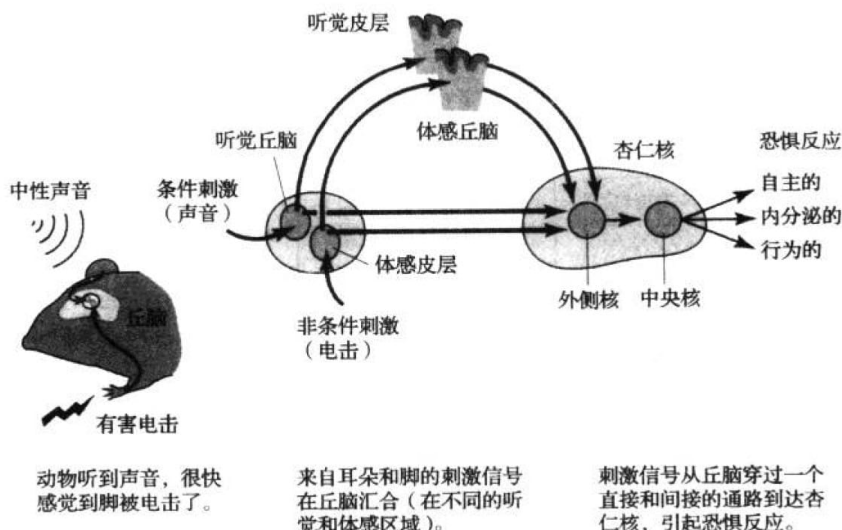


图25.3 习得性恐惧的神经通道

那么老鼠的习得性恐惧是如何工作的？像海兔那样，对条件刺激反应的神经通路中突触强度会改变吗？为了回答这个问题，许多科学家，包括我和同事们研究了培育的老鼠杏仁核切片。我们都发现，当用Bliss和LΦmo研究海马时采用的频率电刺激它时，直接通路和间接通路都通过另一种形式的长时程增强而得到增强了。这种形式的长时程增强与我

们在海马中观察到的有些不同，但是与海兔的敏化和经典条件反射（两种习得性恐惧）引起的长时程易化很相似，二者有同样的分子信号通路，包括cAMP、蛋白激酶A和基因激活因子CREB。这些发现再一次说明长时程易化和各种形式的长时程增强都涉及到突触联系强度变化保持一定时间的分子机制。

2002年博士后Michael Rogan和我从老鼠大脑切片的研究回到正常活体动物的研究中。我们考察了杏仁核神经元对音调的反应，发现习得性恐惧加强了这种反应（图25.4）。这种现象很像我们在杏仁核切片中看到的长时程增强。我们现在证明了如果习得性恐惧增强了正常活体老鼠杏仁核里的突触，电刺激这只老鼠的杏仁核切片将不再产生突触增强了。因此在活体动物的杏仁核中，训练产生的习得效应与电刺激杏仁核切片产生的长时程增强效应都以类似的方式激活了同样的区域。

我们接着对习得性恐惧进行一个行为测验。我们把老鼠置于一个明亮的大盒子中，老鼠通常在夜间活动，畏光，所以他们都靠在盒子边上，偶尔试探一下中央地带。这种保护性行为是老鼠躲避伤害和探索环境之间的折衷行为。当我们呈现一个声音后，他们继续呆在盒子边上，无动于衷。但是当我们重复呈现配对的声音信号和电击后，老鼠学会了将声音和电击联系起来。当它听到声音信号，就不再呆在边上或者到中央区域，而是蜷缩在角落里发抖（图25.2）。

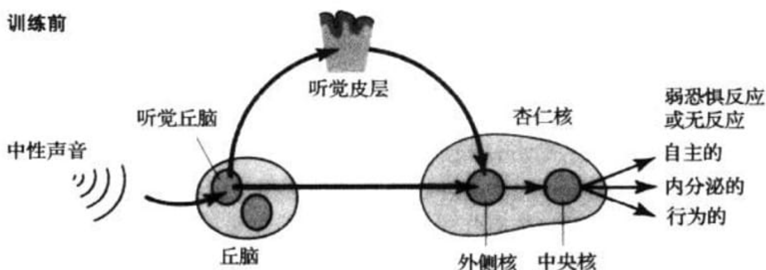
有了对习得性恐惧的解剖学和生理学认识，我们更有信心寻找习得性恐惧的分子基础了。博士后Gleb Shumyatsky和我开始寻找只在杏仁核的外侧核表达的基因。我们发现，外侧核的锥体细胞表达一种基因，编码一种称为胃泌素释放肽（gastrin-releasing peptide）的神经递质，以前它被看作是胃神经元的神经递质。现在我们发现，锥体细胞用这种肽作为谷氨酸以外的兴奋性递质，从它们的突触前端释放到靶细胞，而且这些靶细胞是一群特殊的包含胃泌素释放肽受体的抑制性中间神经元。像外侧核所有的抑制性中间神经元一样，它们的靶细胞释放GABA。这些靶细胞又与锥体细胞相连，一旦激活，就释放GABA抑制锥体细胞。

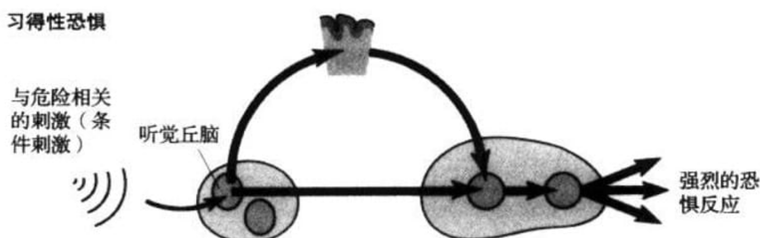
我们看到的是一个抑制性反馈回路：一个神经元激活一个抑制性中间神经元，去抑制那些先前兴奋的神经元。这种抑制性反馈回路就是这样控制有机体的恐惧吗？为了证实这一点，我们测试了一个没有胃泌素释放肽受体的基因修饰小鼠，受体的缺失阻断了抑制性反馈回路活动。我们推测，失去抑制作用后，神经元将更加兴奋，并导致激增的、失控的恐惧。

不出所料，我们发现了外侧核中显著的长时程增强和更加持久的恐惧记忆。这种效应仅限于习得性恐惧，同样的基因突变鼠在别的测试中表现出正常的先天恐惧。这一发现与人类习得性和先天恐惧的基本差异一致。因此，分子和基因结合的研究方法使我们发现了一个保持习得性恐惧的神经回路，这可能有助于我们研制一种类似于胃泌素释放肽的药物，从而抑制这种与创伤后应激障碍以及恐惧症等有关的习得性恐惧。

恐惧的反面是怎样的呢？安全感、自信、幸福是怎么回事？我不禁想到托尔斯泰的小说《安娜•卡列尼娜》（Anna Karenina）的第一句话：幸福的家庭都是相似的，不幸的家庭各有各的不幸。托尔斯泰认为焦虑和抑郁可以有很多形式，但是它们的反面——安全和幸福则具有相同的特征。

带着这种观点，Rogan和我开始研究一种幸福形式——安全感。我们的思路是这样的：既然在中性声音伴随着电击出现时，动物就会发现，声音预示着电击，那么如果声音和电击分别单独出现，即声音之后绝对不会出现电击，声音就应该预示着安全。实际上确实如此。在我们的实验中，老鼠慢慢明白声音是一个安全信号，当它听到这个声音，就停止防御，走到盒子中央，仿佛那是它的地盘，不会表现出任何恐惧特征（图25.5）。我们观察这些接受安全感训练的老鼠的外侧核，结果发现了一种与长时程增强相反的活动。声音在锥体细胞中诱发出一种长时程突触抑制，这表明向杏仁核传输的信号显著减少了（图25.4）。





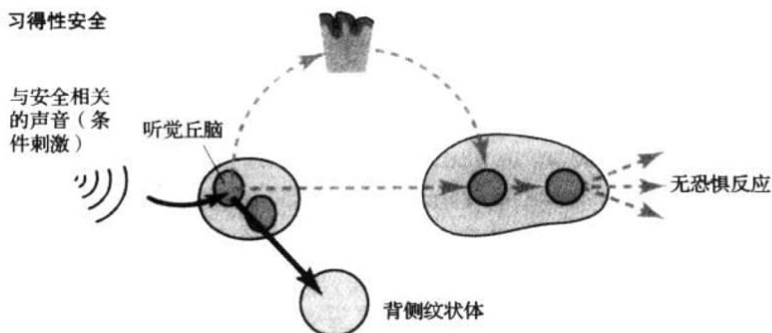


图25.4 学习使恐惧通路发生改变

下一个疑问是上述安全感训练是否得到的是真实的安全感和自信感，还是仅仅是日常恐惧感的降低？为了区分这两种可能，我们记录了纹状体——大脑中负责正向强化（positive reinforcement）和愉快体验的区域。可卡因和其它成瘾药物可以激活这个区，引起神经活动的增强。我们发现，动物获得习得性恐惧后，即将声音和电击联系起来时，纹状体的反应并不会改变。但是当动物习得安全后，纹状体的反应与安令感一样，明显增强。

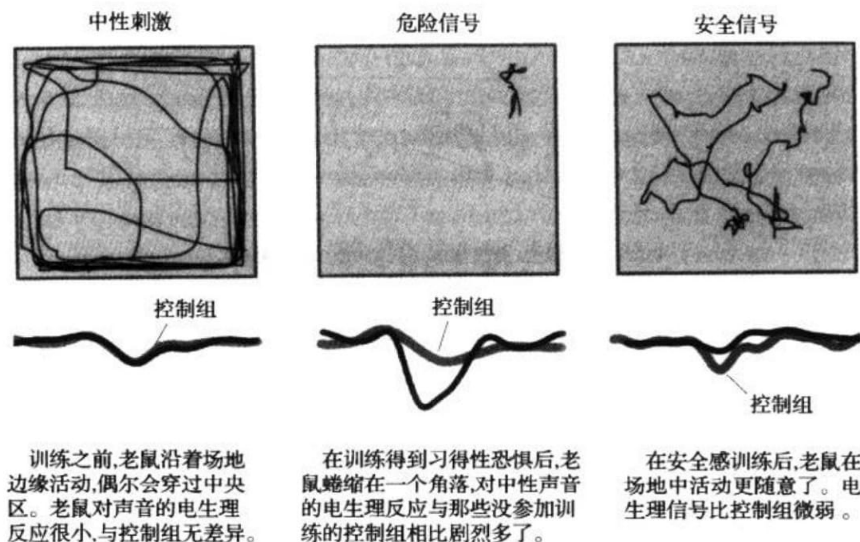


图25.5 习得性恐惧和习得性安全的信号效应

我们对习得性安全感的研究开辟了正性情绪和负性情绪研究的新视野。研究结果指向大脑深处负责正性情绪的第二系统。事实上，丘脑中对声调反应的神经元和杏仁核外侧核的神经元都发送联系到纹状体，传递满意和安全的信息。纹状体又与许多区域形成联系，包括抑制杏仁核活动的前额皮层等。所以可以推断，通过增强纹状体的信号，习得性安全不仅增强了安全感而且通过纹状沟与前额皮质的联系抑制了恐惧感。

这些研究表明，我们正在迈进一个新的时代，认知分子生物学可以找到增强人类安全感和提升自我价值的方法。许多焦虑状态恰恰代表着传递安全感的神经信号的缺失。从1963年开始，我们用利眠宁和安定减轻焦虑状态，但是这些药物不是对每种焦虑都奏效，它们容易使人成瘾，需要谨慎使用。增强与安全感和幸福感有关的神经回路的活动可能是一个治疗焦虑的更有效的方案。

第26章 治疗精神病的新方法

老鼠模型能够用来研究比焦虑症更严重的精神障碍吗？能够用来研究像精神分裂症这样具有破坏性和持久性的精神病吗？精神分裂症，是一种对人类最具有破坏性，也是人类最亟待得到治疗的精神障碍。

精神分裂症是一种相当常见的精神障碍，全世界总人口中有1%左右患有此种疾病，并且在所有的发病人群中男性患者的比例略高于女性患者；另外还有2%-3%左右的人具有精神分裂症型病态人格，有人认为这是精神分裂症的轻微症状，因为这类患者并没有出现精神病行为。

精神分裂症主要有三种临床症状：阳性症状、阴性症状和认知症状。阳性症状，临床中认为最少持续6个月，表现为怪异的行为和心理功能的紊乱，尤其是出现妄想和幻觉状态。这些都是患病期间最显著的症状，患者在此期间不能正确地认知现实世界，也就是说，患者不能真实面对他们的信念和知觉，无法将它们与自己身边世界实际发生的事情作对比。这种对现实世界感知能力欠缺的主要特点为妄想（一种明显违背事实的异常信念，并且此信念不会被能够明显证明其不合理的证据所改变）、幻觉（一种对没有实际发生的外部刺激产生的感知觉，比如听到别人对自己行为的评论）以及不合逻辑的思维（各种想法之间缺乏正常的联系，联系松散或者脱轨，严重时导致思维混乱语无伦次）。

精神分裂症的阴性症状表现为缺少正常的社交人际活动，伴随社交障碍、少言寡语以及情感淡漠等症状。认知症状包括注意力不集中和短时记忆/工作记忆的缺失。认知症状是慢性的、长期的甚至存在于症状缓解期，也是精神分裂症中最难以治疗的方面。

在患病期间，患者主要表现出阴性症状和认知症状：行为异常、与社会隔离、情感淡漠、难以融入社会、少言寡语、注意广度降低以及动机缺乏。

许多从事精神分裂症的研究者一直认为无法在老鼠身上模拟所有的症状，比如阳性症状，我们根本无法识别老鼠的妄想与幻觉，阴性症状也是如此。然而有了Patricia Goldman-RaKic在猴子身上的先驱性工作，Eleanor Simpson、Christoph Kellendonk、Jonathan Polan和我打算探究是否可以利用老鼠模型研究精神分裂症认知症状的分子基础。我们认为可以对认知症状的某些方面进行研究，尤其针对记忆方面的缺陷。工作记忆与前额叶皮层有重要联系，额叶负责人类最复杂的脑加工。我们也认为对认知缺陷的进一步了解将有助于研究正常大脑前额叶皮层的功能。

对前额叶皮层的研究可以追溯到1848年，那年，John Harlow发表了铁路工头Phineas Gage的著名案例。一起意外的爆炸将一块铁棒击入Gage的前额叶皮质。这起事故之后，他仍然具有正常的智力、感知觉和完整的长时记忆，但个性却发生了变化。事故之前，Gage是一位可席并且勤劳的人；事故之后，他却变得终日酗酒，最后成为一个再也没有人信任的流浪者。后来对前额叶皮质损伤的研究表明，大脑的这个区域在

判断和制定长期计划方面具有极其重要作用。

20世纪30年代，耶鲁大学心理学家Carlyle Jacobsen开始用猴子研究前额叶皮层的功能，并且提供了前额叶与短时记忆有关的最早证据。40年以后，英国认知心理学家Alan Baddeley提出了一种他称之为工作记忆的短时记忆形式，工作记忆整合了瞬间的感知，并使之与过去经验相联，对计划和执行复杂行为具有重要作用。不久之后，加州大学洛杉矶分校的Joaquin Fuster和耶鲁大学的Patricia Goldman-Rakic将Baddeley在前额叶皮层方面的研究结果与这种工作记忆模式联系起来，发现切除猴子的前额叶皮层不会导致短时记忆的缺失，却出现了Baddeley所说的工作记忆功能的缺失。

前额叶皮质与复杂行为的计划和执行有关——这正是精神分裂症损害的脑功能，因此研究者们转向对精神分裂症患者前额叶皮层的探究。精神分裂症患者的脑成像显示，即使他们没有进行任何脑力活动，前额叶皮层的代谢活动也低于正常水平。当正常人遇到需要动用工作记忆的情况时，其前额叶区域的代谢功能剧烈增强；而同样情况下，精神分裂症患者的增加幅度则小得多。

如果精神分裂症具有遗传成分，那么精神分裂症患者近亲属（父母、子女、同胞兄弟姐妹）中有40%到50%左右的人，即使没有明显临床症状，工作记忆也应该有一定缺陷。而且他们的前额叶皮层功能异常，也表明了大脑的这个区域在精神分裂症遗传方面具有重要作用。

精神分裂症认知症状与切除实验动物的额叶后的损伤表现相似，据此我们不禁发问：前额叶皮层中工作记忆损伤的分子基础是什么？

我们对精神分裂症的生物学基础的了解主要来自于对其治疗药物的研究。法国神经外科医生Henri Laborit在20世纪50年代发现，许多病人在进行手术前所感到的压力和焦虑是由于体内所产生的大量组胺（histamine）所致，组胺是一种细胞在应激反应时释放的类激素物质，能够引起血管扩张并降低血压。他还指出，过量的组胺会引起一些非常不利的麻醉副作用，诸如躁动、休克甚至突然死亡。在尝试研究一种既能抑制组胺的活性又能使病人得以平静的药物中，Laborit发现法国Rhone-Poulence制药公司的氯丙嗪（chlorpromazine）最为有效。继而他又开始考虑到氯丙嗪的镇定功能是否适用于精神病人所表现出的焦躁不安症状。两个法国精神分析医生John Delay和Pierre Deniker验证了这种假设，结果发现，大剂量的氯丙嗪确实能够对精神分裂症患者焦躁不安等兴奋症状起到镇定作用。

那时，氯丙嗪及其他相关药物不仅仅可以作为镇定剂，而且还可以在适量服用的情况下起到安定作用，实际上它可以作为医治精神分裂症的备选安定药。这些起初被用来治疗主要心理疾病的药物，彻底改变了精神病学。自然地，人们将注意力集中到了精神病界普遍关注的问题：这种抗精神失常药物是如何发挥作用的？

令人意想不到的是，对氯丙嗪所产生的细胞活动研究的第一条线索竟然是这种药物本身的副作用，氯丙嗪经常会诱发一种类似于帕金森病

的症状。1960年，瑞典Gateborg大学的药理学教授Arvid Carlsson，也就是与我一起获得诺贝尔奖的科学家，得到三个重大发现。首先，他发现在大脑中存在多巴胺，是一种神经递质。随后他发现在他减少实验动物大脑中多巴胺的同时，就模拟产生了帕金森病。因此他指出帕金森病患者大脑运动区中多巴胺的含量是降低的。他和同事们发现可以通过给病人注入多巴胺来控制这种疾病的症状。

在Carlsson研究的过程中，他还发现通过给帕金森病患者注入过量的多巴胺，病人就会表现出类似于精神分裂症患者的症状。于是他大胆假设，过量多巴胺递质是产生精神分裂症状的主要内在原因。抗精神失常药物就是通过抑制多巴胺受体的活动而达到治疗效果的，几个重要神经回路的多巴胺递质的减少削弱了过量多巴胺的作用。Carlsson的观点在后来的实验中得以证实。更多的证据还是来自于抗精神疾病药物的副作用，即引发一些帕金森病的症状，这表明这些药物阻滞了大脑中多巴胺的活性。

在Carlsson看来，这种过度活性与精神分裂症的所有症状——性症状、阴性症状和认知症状都有关联。Carlsson认为，海马和杏仁核与中脑的多巴胺通路中的过多的多巴胺可能导致了阳性症状；而中脑和皮层通路中的过量的多巴胺则可能导致阴性症状和认知症状的产生。研究者们很快发现，缓解精神分裂症状的药物主要针对一种特殊类型的多巴胺受体——D2受体。约翰普金斯大学的Solomon Snyder以及多伦多大学的Philip Seeman都发现了抗精神疾病药物的有效性和它们阻滞D2受体的能力之间的显著相关。同时人们也发现，这些药物仅仅对精神分裂的阳性症状有效，减轻了甚至消除了妄想、幻觉以及一些与阴性症状和认知症状联系不大的思维混乱表现。但是很难解释这些药物对于阴性症状和认知症状并无显著效果。

2004年，许多研究者发现，精神分裂症的遗传易感性在于，纹状体中D2受体的数量异乎寻常的多。纹状体与愉快体验有关。Simpson、Kellendonk、Polan和我决定探索此种遗传易感性对于精神分裂症认知方面所起的重要作用，所以我们用一个表达纹状体区过讨的D2受体的基因修饰小鼠，结果发现老鼠确实表现出Carlsson所假设的工作记忆缺失状态。

那么，为什么阻滞D2受体的药物却对精神分裂症的认知症状没有任何疗效？为此，我们使用10年以前开发的基因方法进行了另外一项试验。我们在老鼠成年后关闭其大脑中能产生大量多巴胺受体的转基因，发现工作记忆损伤并没有减轻。这就是说，改善成年老鼠脑中的基因缺陷无法弥补其认知缺陷。

实验结果表明，在发育中过量的D2受体能引起老鼠大脑发生变化，并可以延续到成年。这些变化可能就是抗精神病药物对于精神分裂症的认知症状没有疗效的原因。在精神分裂症出现明显症状之前，纹状体中过量的D2受体可能已经在大脑其它部分的多巴胺系统中形成一些不可逆的变化，影响了纹状体早期的发展。一旦这种情形发生，前额皮层的功能缺失便无法通过减少D2受体数量得以恢复。

现在，我们已经发现至少一种由于D2受体过多引起的前额皮层变化：另外一种多巴胺受体（D1受体）活性的降低。Goldman-Rakic在另一项实验中发现，降低D1受体活性会导致cAMP的减少，引起工作记忆损伤。

这些实验表明，基因修饰小鼠对研究人类复杂的精神疾病很有价值，我们可以在简单的、易分析的分子水平上来研究复杂的疾病。我们可以利用基因修饰小鼠研究基因对精神分裂症的影响，还可以控制老鼠的早期发育环境，并检测基因-环境交互作用对疾病的发作的影响。

公元前5世纪古希腊医生希波克拉底（Hippocrate）首次提出了抑郁症是一种精神疾病的观点。他认为，人的心境依赖于四种体液之间的平衡，其分别是：血液、粘液、黄胆汁和黑胆汁；黑胆汁过多会导致抑郁症。事实上，古希腊语中抑郁症melancholia，便是黑胆汁的意思。尽管希波克拉底对于抑郁症的解释近似于臆想，但是，他的根本观点，心理障碍具有生理基础，得到了普遍认可。

抑郁症的临床症状很容易概括。正如哈姆雷特所说："这人此间的一切常行惯例对于我显得多可厌、陈腐、乏味和无聊！"如果不加以治疗，抑郁症会持续4个月到一年。抑郁症的典型特征为，一天中的大部分时间都不愉快，天天如此，与之伴随的还有强烈的精神痛苦、无法体验快乐以及对现实生活中的外部世界失去兴趣，表现为：睡眠障碍、食欲下降、体重减轻、丧失活力、性欲降低以及思维迟钝。

全世界5%左右的人口都会在其一生中的某个时段受到抑郁症的影响。在美国，大约有800万人口会在其人生的某个阶段患病。严重的抑郁症患者身心极度衰弱，有些极端病例会表现为停止进食以及无法保持个人卫生。尽管一些患者仅有一次抑郁症发作，但是大多数患者是经常复发的。有70%左右的重度抑郁症患者至少会复发一次。抑郁症的平均发作年龄是28岁，但是在任何年龄都有可能发作。事实上，儿童也可能患抑郁症，但其症状也许不易觉察。抑郁症还经常在老年人中发作，往往没有前期征兆，并且更难治愈。同时，女性抑郁症的患病率是男性的2～3倍。

现在已经有了治疗抑郁症的有效药物。这些药物，像治疗精神分裂症的药物一样，也是偶然发现的。第一种有效治疗抑郁症的药物，单胺氧化酶抑制剂MAOIs，最初是为治疗肺结核而研制的。MAOIs通过减少5-羟色胺和去甲肾上腺素的衰减，增多了突触中可以释放的神经递质。医生们很快发现，尽管结核病忠者的病情很严重，但是他们服用此药后表现得异常欣快。这使人们认识到，单胺氧化酶抑制剂作为抗抑郁药物远比作为治疗肺结核的约物更有效。由此打开了人们的思路，带来了更多相关药物的研制，使70%的重度抑郁症患者得到有效治疗。

随着抗精神病药物的发现，在抗抑郁药物方面所取得的突破也使精神病学进入一个新的阶段。作为一个长久以来对于此种疾病缺乏有效治疗方式的一个领域，精神病学不再是一片空白，而是像医学其它领域那样，拥有一套有效的治疗方法。

治疗抑郁症的药物主要针对大脑中的两种神经递质，血液中的5-羟色胺和去甲肾上腺素。很显然，5-羟色胺与人们的情绪状态有直接的关系：血液中高浓度的5-羟色胺与健康的心态相关，低浓度的5-羟色胺同抑郁症相关。事实上，自杀的患者血液中5-羟色胺的含量最低。

最有效的抗抑郁症药物都是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。此类药物通过抑制分子转运系统来增加大脑血液中5-羟色胺的含量，因为分子转运系统能够从突触间隙中排除突触前神经元释放的5-羟色胺。根据这项发现，人们提出了一种假设：大脑中5-羟色胺含量的降低、去甲肾上腺素有效性的降低，或者两者同时的降低导致了抑郁症的产生。

尽管这种假设解释了病人服用抗抑郁症药物反应的一些方面，但它对其它一些现象并没有进行说明，尤其是没有说明抗抑郁症药物为什么仅仅用几个小时就可以抑制神经元对5-羟色胺的再摄取，但是减轻患者抑郁症的痛苦却需要至少三周时间。如果抗抑郁症药物能够通过抑制5-羟色胺的摄取，从而增加它的积聚来发挥其所有的作用，那么疗效的迟延反应又作何解释？也许增加的血清素需要至少三周的时间来影响大脑中的主要神经网络。从某种意义上说，就是让大脑“学会”重新快乐。此外，目前我们还了解到抗抑郁症药物会影响其它的脑加工。

耶鲁大学Ronald Duman和哥伦比亚大学Rene Hen的研究工作促进了抑郁症的治疗进展。他们发现抗抑郁症药物增加了海马中的一块小区域——齿状回产生新细胞的能力。尽管绝大多数的干细胞没有分裂，但是这块位于海马中的小干细胞巢却分裂并分化成不同的神经细胞。经过大约两到二周时间，也就是抗抑郁症药物产生作用的时间，少量的细胞便进入齿状回的神经网络中。这些干细胞的功能到目前为止还不清楚。因此，Hen使用放射线破坏其海马齿状回的干细胞，结果发现，如果没有这干细胞，抗抑郁症药物便不能医治那些患抑郁症的老鼠。

这些宝贵的发现进一步支持了这种假设，即抗抑郁症药物在一定程度上是通过刺激海马神经元的活动而影响行为的。这种假设与抑郁症经常伴随记忆力降低相吻合，也与抑郁症患者的海马小于正常人的现象一致。为了治疗抑郁症，可能需要恢复海马制造新神经元的能力。这是一个非常不错的思路！对几十年以后新一代的精神病学研究者的想像力和技术也是一个巨大的挑战。

很明显，分子生物学已经进入精神病学领域，用来治疗相关疾病。主要精神病的老鼠基因模型至少有两个方面的意义。首先，对人类患者的研究发现，不同的基因（例如D2受体基因）可能会引发人们的精神疾病，这些基因可以通过移植到老鼠大脑中，对特定精神疾病的病因、病程等进行研究验证。其次，对老鼠的基因研究使我们能探讨人类疾病的复杂分子通路。这类基础性的神经生物学研究将会提高我们诊断和鉴别不同精神疾病的能力，也会为开展新的分子治疗方法提供合理的基础。

从更宽泛的意义上讲，我们正在从一个探索大脑功能奥秘的时代转向一个大脑功能紊乱治疗研究的年代。从我进入医学界到现在的50年时间里，基础科学和临床科学已经不再是两个分离的领域。今天，一些神

经科学领域里的有趣问题已经直接与神经病学和精神病学发生联系。因此，基础科学与应用间的承接工作不再是小部分穿白大褂的人们所做的有限努力了，并且，神经科学领域开始研究很多潜在的治疗方法。

在被称为“脑的十年”的20世纪90年代，我们都成为基础科学向应用科学转化中的一员。在21世纪的第一个十年，又被称为“脑治疗的十年”。因此，精神病学和神经病学的知识领域结合得越来越紧密。我们可以预见到在不远的将来，两个领域的医生会在一定时间内接受同样的知识培训，就如同医学培训那样，培训结束后才对内科医生进行细分，分成诸如心脏病或者肠胃疾病等不同领域。

第27章 生物学与精神分析思想的复兴

精神分析学派出现在20世纪的第一个10年的维也纳，是一种全新的关于意识和精神障碍的理论。直到20世纪中，这种无意识心理加工理论带来的兴奋感都在持续升温；精神分析学也从德国和维也纳传到了美国。

当时我还是哈佛大学的本科生，这种热情也深深地感染了我，不仅因为精神分析的强大解释力，而且因为它魔法般地带来了20世纪初期维也纳强烈的知识氛围，一种我渴慕却未曾得到的气氛。实际上30年代维也纳带给我的新启发和新视角是Anna Kris和她的父母身边的文化氛围，在Kris一家有来，维也纳一家最重要的报纸《新自由新闻》的评论既不是非常新也不是很丰富。Kris一家也重提了Karl Kraus的生动的戏剧化的演说，Kraus是我非常仰慕的文化评论家和语言学者，他著名的戏剧《人类最后的日子》预言了将要发生的第二次世界大战和大屠杀。

但是到了1960年我开始精神病学的临床实习时，我的热情减退了。我与实证主义社会学者Denise的婚姻，和我的研究经历——先是在哥伦比亚大学的Harry Grundfest实验室，后是在国家心理健康研究所的Wade Marshall实验室，都使我对精神分析的狂热趋于平静。在我仍然非常钦佩精神分析关于意识的丰富又敏锐的观点时，却失望地在临床中发现精神分析的作用几乎无法通过实证的方法进行验证。我也对哈佛的许多老师感到失望，还有那些忽视人文思考进入精神分析领域的医生，他们对科学毫无兴趣。我感觉到精神分析正在退回到一个非科学的时代，同时也把精神病学带回那个时代。

在精神分析学派的影响下，第二次世界大战后的精神病学从一个与神经病学相关的实证医学学科转变为一个以精神治疗为中心的非实证学科。在20世纪50年代，学院派精神病学放弃了原有的生物学和实验医学的根基，逐渐变成一个治疗性的学科。这样，它就完全不考虑实证或者心理活动的脑机制。相反地，在这个阶段，受到从生物化学到分子生物学的还原论的影响，医学却从一门以治疗为中心的人文学科转变为治疗科学。在医学院的时候，我见证并感受到了这次革命。那时我虽然无能为力却很清楚精神病学在医学中的特殊地位。

精神分析使用自由联想与合理解释的方法检查病人的心理状况。弗洛伊德教导精神分析师认真倾听病人的谈话，并且学会敏感地发现病人谈话下面隐藏的信息。他也建立了针对无关或者语无伦次谈话的解释图式。

这种方法如此强大神奇，以至于多年来，弗洛伊德及其他睿智的精神分析学家都以此宣称精神分析疗法提供了意识最好的科学解释，满足了病人和治疗师之间的需求，特别是在无意识的心理加工方面。实际上，早期精神分析学家的确提出了很多有效的观察方法，通过倾听病人

描述以及通过检验这些精神分析法的观点（比如在儿童发展中观察研究童年性欲），可以帮助我们增加对意识的了解。当然还包括几种潜意识和前意识的心理加工、动机的复杂性、移情（转移过去经验对病人当前生活的影响）和阻抗（病人出现无意识地对抗治疗师的治疗方案的行为）。

在这些出现60年后，精神分析的威力就快耗尽了。1960年，连我都发现通过观察病人和倾听再也无法获得更多的新知识和观点了。尽管精神分析学一直希望自己是一门关于意识的可重复检测的实证科学，但是它的方法却没什么科学性。经过几十年的努力，人们试图将它的理论假设转换为可重复的实验，但还是失败了，事实证明它的理论性高过实证性。因此，精神分析并没有取得像心理学和医学等其他领域那样的进步。在我看来，精神分析学已经迷失了方向，精神分析学不该致力于那些可以重复检测的领域，研究那些心理和身体的障碍，因为这些并不是它的最佳治疗对象。

起初精神分析学用来治疗当时被称为神经官能症的疾病，包括恐惧症、强迫症、歇斯底里症及焦虑症等。然而，精神分析疗法逐渐将治疗对象扩展到大部分的心理疾病，包括精神分裂症、抑郁症等。20世纪40年代，对第二次世界大战后受战争创伤影响的士兵的成功医治，大大鼓舞了许多精神分析学家，他们相信精神分析的观点对那些药物无法治疗的身体疾病也是有效的，像高血压、哮喘、胃溃疡、溃疡性结膜炎等，都被视为与心理相关的疾病[41]，是无意识冲突的结果。因此，到1960年，精神分析理论成为许多精神分析学家，尤其是美国东岸和西岸的那些精神分析学家治疗所有心理和部分生理疾病的主要模型。

这种不断扩张的治疗范围表面上是增强了精神分析学的解释力和临床实用性，但实际上却减弱了精神病学的效力，阻碍它成为一个与生物学相结合的实证学科。弗洛伊德首次用无意识心理加工解释行为是在1894年，他努力将其发展为实证心理学，并试图寻找行为的神经模型，但是由于当时脑科学不够成熟，他才放弃了基于主观报告的生物学模型。到我进哈佛学习精神病学的时候，生物学已经对意识进行了一些重要的研究，但是许多精神分析学家却置之不理，极端地认为生物学与精神分析学无关。

在我做住院医生期间，生物学遇到的不是漠然就是轻视。更严重的问题是，精神分析学家根本没有意识到自己的研究结果缺乏严格控制，甚至不控制研究者的偏见。别的医学分支已经学会用双盲实验控制这种偏差。然而，精神分析案例收集的数据却一向是保密的。患者的意见、联想、沉默、姿势、动作及其它行为都是优先尊重的。当然，不能否认隐私是对治疗师信任的核心，但是这也导致了在几乎所有案例中，唯一的记录都是治疗师的主观判断报告。正如研究精神分析的学者Hartvig Dahl一直所说的，这种主观报告不足以成为科学证据。精神分析学家却很少考虑这个问题。

在我开始做精神病学住院医生时，我感到精神分析学如果与生物学联合，其实力就可以无限增强。因此，我认为如果20世纪生物学打算回

答一些关于人类意识的问题，那么生物学与精神分析学结合得到的答案将更有意义。这样的结合也能为精神分析学提供坚实的客观基础。那时我相信，现在我更加确信，生物学可以为精神分析学提供几种核心心理加工的生理基础，比如无意识心理加工、精神决定论（任何行为、动作和语言都不是偶然的）、神经病理学中无意识的作用以及精神分析学的治疗效果。由于我对记忆生物学的兴趣，我还是倾向于用神经病理学建立一个帮助人们学习而改变自己的环境，引起大脑结构的变化，并且直接评价这些变化。

幸运的是，不是每一个精神分析界的学者都认为实证研究对学科发展没有意义。在我结束临床实习40年后，有了两个明显的趋势，开始对精神分析的思想产生重要影响。一个趋势是坚持基于实证的精神治疗法，另一个也是更为困难的趋势，即促使精神分析学与生物学结合。

引起最初改变的主要是宾夕法尼亚大学的贝克（Aaron Beck），一位受现代认知心理学影响的精神分析学家。贝克发现病人的主要认知模式，即人们感知、表征、思考世界的方式是引起诸多精神障碍的主要因素，比如抑郁症、焦虑症、强迫症等。通过强调认知方式和自我功能，贝克继承并发扬了Heinz Hartmann、Ernst Kris和Rudolf Lowenstein的思想。

贝克强调精神障碍中意识加工的作用，这一点很新颖。精神分析向来都认为心理问题是因为无意识冲突，例如在20世纪50年代末期贝克开始他的研究时，抑郁症还被看作是“愤怒的投射”。弗洛伊德认为抑郁症病人是因为对某个他们爱的人感到敌对与愤怒。由于病人无法面对与那些对自己有重要意义的人交往中产生的负性情感，只好采用压抑的方式处理，无意识地开始敌对自己，这种自我指向的愤怒和仇恨导致低自尊和毫无价值感。

贝克通过对比抑郁症病人和非抑郁病人的梦检验了弗洛伊德的观点，结果正相反，抑郁症患者表现的敌意比其他病人少。在研究和仔细聆听病人叙述的过程中，发现抑郁症病人对人生有负面偏见，对任何失望都过度反应、低落，对未来很悲观。贝克认为这种扭曲的思想并不简单反映了内心深处的冲突，更是导致不断发展恶化的抑郁障碍的主要原因，贝克甚至认为仅仅通过鉴别这些负性看法、思想和行为，就可以通过给病人灌输健康的观点代替负性观点，甚至可以不考虑个性特征以及深层的无意识加工。

贝克在临床中检验了这个方法，通过分析病人自身的经历、行为和后果来促使他们改变原有的负性观点。纠正病人的负面情绪，建立积极的思考模式，贝克发现病人有了惊人的改善，几个疗程后感觉好多了。于是贝克提出一个系统的抑郁症短期治疗方案，不是解决病人的无意识冲突，而是有意识地改变扭曲的认知。

贝克和同事们开始进行严格控制的临床实验，检验这种治疗方法同安慰剂和抗抑郁药物相比的有效性。结果发现在治疗轻中度抑郁症时，这种认知行为疗法与抗抑郁药一样有效，甚至在有些研究中，它能很好

地防止复发。在后期的临床实验中，认知行为疗法成功地治疗了焦虑症，特别是惊恐发作、创伤后精神紧张障碍、社交恐惧症、厌食症和强迫症。

贝克不仅带来一种新颖的精神疗法并得到实验验证，而且发展了抑郁症及其它精神障碍的程度与症状的评定量表，为精神疗法的研究带来新的科学研究方法。另外，贝克和同事写了治疗手册。贝克为精神分析学带来一种至关重要的态度：重视实证数据以及心理治疗的有效性验证。

受贝克研究的影响，Gerald Klerman和Myma Weissman建立了第二种科学的短期精神疗法——人际心理治疗法。这种疗法致力于纠正病人的错误认识，通过与他人互动改变他们的思想。与认知行为疗法一样，严格的实验证实，人际心理治疗对轻度和中度的抑郁症有很好的疗效，并且这一疗法被编入教材。人际心理治疗对那些危机情境特别有效，比如失去配偶和孩子；认知疗法则专长于治疗慢性的心理障碍。同样，Peter Sifneous和Habib Davanloo也提出了第三种短时治疗方案——短程动力疗法（brief dynamic therapy），专门针对病人的防御阻抗心理；Otto Kernberg发现一种针对移情的心理治疗。

与传统心理治疗不一样，这四种心理治疗都设法收集证据来支持其有效性。因此，他们完善了短期（其至长期）疗法的有效性检验，开始推动学科向实证科学发展。

然而，新疗法的长期疗效还不清楚。尽管在五到六个疗程内，患者在治疗上和基本理解力上都有明显的效果，但是并不持久。实际上，对有些病人来说，想要获得持久的改善，至少需要一到两年，这可能是因为完全忽略无意识冲突的治疗方法并不是完全合理的。更重要的是，以一种科学的观点看来，贝克和大部分实证治疗学者采用的不是生物学实验方法，而只是精神分析的观察法。除了极少数例外，领导这次心理治疗变革的医生们还没有转向探究行为的生物学基础。

目前最需要的就是用生物学的方法研究心理治疗的机制。直到最近，还没有出现很优秀的研究，用生物学方法检验心理动力学观点或者评价某个疗法。有效的短期疗法与脑成像研究的结合可能有助于我们了解心理动力和大脑的工作。实际上，如果心理治疗的改革持续下去，就很有可能得到引起大脑结构变化的几种心理治疗。

用脑成像的方法评价心理治疗的疗效并不是白日做梦。对强迫症的研究已经证明了这一点，这种障碍一直被认为是基底核的紊乱，基底核位于大脑深处，对调节行为有重要作用。基底核的尾状核是信息的初级接收器，接受来自大脑皮层和大脑其它区域的信息。脑成像研究表明，强迫症与基底核代谢的增强有关。加州大学洛杉矶分校的一些科学家发现强迫症可以通过认知行为疗法纠正，也可以通过药物抑制5-羟色胺的再摄取得到治疗。药物和精神疗法都是设法逆转基底核代谢的增强。

对抑郁症病人的脑成像研究一般都发现了前额皮层背侧活动减少，腹侧活动增强，但精神疗法和药物都可以改变这种异常活动。假如1895

年弗洛伊德在写《关于科学心理学》（On a Scientific psychiology）时就有脑成像技术，他可能使精神分析学沿着完全不同的方向发展，正如他在文章中写到的，将与生物学紧密结合。从这个角度说，将脑成像与心理治疗相结合，代表了自上而下的大脑研究方法，并且延续了弗洛伊德最初的科学研究规划。

我们知道，短程心理治疗至少有四种不同形式，运用脑成像有可能科学地区分它们。果真如此，就可以了解所有有效的心理治疗是通过同样的解剖学和分子机制起作用，还是不同的机制工作？心理治疗可能也像药物那样，有不利的方面。对心理治疗的科学检验像对药物的检验一样，有助于增加这些重要疗法的安全性和有效性，也可以帮我们预期某些特殊疗法的效果，帮助病人找到最适合他们的方法。

短程心理治疗和脑成像的结合很有可能对精神病学有重大的意义，至少可以使精神分析法对新的心理科学作出应有的贡献。当前，庞大的公共健康需求呼唤能够治疗各种轻中度心理障碍的有效疗法。哈佛的Ronald Kessler指出几乎50%的人在人生某个阶段会有心理问题。过去大部分人选择药物治疗，但是药物有负面作用，而且单单药物常常不奏效。如果辅以心理治疗，病人可能会好得多，其实许多病人仅仅通过心理治疗就可痊愈。

Kay Jamison在《动荡的大脑》（An Unquiet mind）一书中，阐述了两种治疗模式对心理障碍，甚至在她看来相当严重的双相性情感障碍的良好疗效。锂（Lithium）医治了她的恐高，将她从自杀的边缘挽回，不需要住院，而是进行心理治疗。“然而，难以言喻的是，”她写到，“心理治疗医治了我，使我从那些可怕的思想和情感中回到可以控制的希望中。药物不能使人回到现实。”

Jamison的文字中，最吸引人的在于她对心理治疗的观点来自于亲身经历，整理记忆的碎片使之更加完整。既然心理治疗可以进行非常严格的有效性检验并且能够对其疗效进行生物学研究，那么我们就能检验意识和记忆的工作，也能继续深入探讨，比如：不同的思考模式是否可以影响我们对世界的感知和行为表现。

除了治疗方法以外，精神分析学的还原论研究领域使我们对人类行为有了更为深入的了解。在这个方向最重要的进展是在儿童发展领域，这个领域启发了Ernst Kris的研究想像力。弗洛伊德天才的女儿Anna，研究第二次世界大战中家庭破裂的创伤影响，第一个发现证据支持在应激下亲子关系的重要性。纽约精神分析家Rene Spitz对家庭破裂的影响进行了更深入的研究，她对比研究了两组与母亲分开的婴儿。一组在孤儿院，由护士照顾，每个护士照顾7个婴儿；另一组在女子监狱附属的托儿所，这些孩子每天都能得到母亲的照料。在第一年结束的时候，孤儿院孩子的智力和运动能力明显落后于托儿所的孩子，孤儿院的孩子比较内向，很少表现出好奇心和快乐。这些经典的研究都可以在《儿童精神分析学研究》中看到，这一套书由三位儿童观察研究的创始人编著，他们是Anna Freud、Heinz Hartmann和Ernst Kris。

还原论可加深我们对心理加工的理解，在应用这一理论的范式中，Wisconsin大学的Harry Harlow用培育一个母爱被剥夺的动物模型扩展了这项研究。他发现出生后6个月到1年内单独生活的猴子回到猴子群体时，尽管生理上很健康，但是行为异常。他们蜷缩在笼子的角落，前后摇晃好像严重受到伤害或是患孤独症的孩子。它们不与别的猴子互动，也不打闹，对异性没有表示兴趣。但是分离一个成年动物一定时间是无害的，因此，猴子和人类一样，有社会性发展的关键期。

Harlow接养发现如果给这些猴子一个穿衣服的木偶做代理母亲，就可以部分改善他们的症状。这个木偶诱发了分离情境中猴子的亲近行为，但这对正常的社会行为发展是远远不够的。除了代理母亲之外，还要让这些猴子每天有几个小时和另一个正常幼猴玩，并和另一群猴子共度其余时间，才能使他们有正常的社会性发展。

John Bowlby进一步发展Anna Freud、Spitz和Harlow的工作，他提出无防备的婴儿是通过一套情感和行为的反应模式系统获得与看护者的亲近关系，他称之为依恋系统。Bowlby把这个依恋系统视为一个先天的本能或者动机系统，像饥饿或口渴那样，指引他们向母亲寻求亲近和交流。从进化论的观点看，依恋系统可以增加婴儿成活的可能性，因为他们通过父母成熟的活动装备自己不成熟的头脑，组织自己的心理加工。婴儿的依恋系统真实反映了父母对婴儿情绪的敏感影响。父母的及时反应增强并巩固了婴儿的正性情绪状态，削弱了负性情绪状态。这些重复的经验编码到程序（内隐）记忆中，使婴儿感到安全。

这几个方向也正在尝试用基因修饰小鼠做进一步的研究，希望对亲子关系的本质有更深的认识。比如，已经有方法可以将在感知觉和运动技能记忆中所反映的程序性（内隐）心理加工与另外两种无意识心理加工：动态无意识和前意识无意识分离开来。其中动态无意识表征了我们的内心冲突、性欲望，以及思考和行动，而前意识无意识则是关于组织、计划，并能通达到意识。

对精神分析理论进行的生物学研究基本上可以探讨三种无意识加工。为此需要对比无意识和意识下认知状态的脑成像活动区，识别各自诱发的活动区，这一点我将要在下一章谈到。我们认知加工的许多方面都是基于无意识的推理，并且在无意识下进行加工的。我们毫不费力地看到这个世界并且把它看成一个整体，是因为视知觉将视觉图像的各种元素绑定到一起，我们都没有意识到它们的发生。因此大部分脑科学学者与弗洛伊德的看法一致，认为我们意识不到大部分认知加工，只能意识到这些加工的结果。同样的观点也适用于对自由意志的意识觉察。

生物学和精神分析学结合将增强精神病学在现代医学中的影响力，激励实证主义精神分析学加入现代意识科学的学科联盟中。合并的目的是用激进还原论，带着理解人脑的人文目标，推动基础生物学、精神病学和精神分析学。这也是脑科学的最终目的：通过对人类心理和经验构建进行全面深入的理解，就把我们自身和物理学、生物学等自然科学研究紧密联系在一起。

第28章 意识

精神分析学使我们了解了无意识的几种形式。像其他脑科学研究者一样，一直以来我最感兴趣的也是大脑最大的问题：意识的本质是什么？各种无意识心理加工如何与有意识的思想相联系？在第一次与Grundfest讨论弗洛伊德自我本我超我的意识理论时，我提出的主要问题就是，意识与无意识加工的大脑表征有什么分别？然而直到最近，新的心理科学才发展到可以用实验来研究这个问题。

为了得到更多意识的新发现，新的心理科学首先要将意识作为一种知觉状态或者明显的选择性注意进行操作定义。对人类来说，意识的核心是自我知觉，知道自己正在感知。因此意识是一种能力，不单单是体验快乐和痛苦，而是参与并根据这些体验作出反应，在我们当前的生活和整个人生中都是如此。意识注意使我们忽视无关的体验，集中在眼前的关键事件中，快乐或痛苦、天空的蓝色、Venneer画中冷色调的光线或沙滩的美丽与宁静。

到目前为止，科学面临的最富挑战性的任务就是意识问题。这一点在Franncis　Crick的研究经历中表现得最为明显。Crick是20世纪后期最有创新精神和影响力的生物学家，在他第二次世界大战后首次进入生物学领域时，有两个科学无法回答的问题：生物如何与非生物世界区别？意识的生物学本质是什么？Crick首先针对第一个问题研究了基因的本质。用了两年时间，他和Jim　Watson解开了这个谜。正如Watson后来在《DNA双螺旋》中写道："午餐的时候，Francis冲进Eagle餐厅，高声宣告我们已经发现了生命的奥秘"，在随后的20年中，Crick破解了基因密码：DNA如何产生RNA，RNA又如何制造蛋白质。

1976年，60岁的Crick又开始攻克下一个科学难题：意识的生物学基础。这次他与年轻的计算神经科学家Christof　Koch一起，将余生都致力于这个问题的研究。同样，Crick带来了他特有的智慧和乐观，再次使这个已经被遗忘的问题成为科学界的热点，但是经过将近30年的努力，Crick还只是向前迈进了一小步。实际上意识研究的科学家和哲学家都发现意识高深莫测，似乎永远无法用自然法则进行解释。他们问道，一个生物系统，一台生物机器如何能感觉世界，更难的是如何自我思考？

这些并不是新问题。早在公元前5世纪，希波克拉底和雅典学院的创始人哲学家柏拉图就曾经提出过这样的问题。希波克拉底是第一位摒弃古老迷信思想的医生，基于临床观察，他提出心理加工是大脑的加工。柏拉图反对观察法和实验法，认为我们能够思考的唯一原因，就是我们有一个非物质的不朽的灵魂。灵魂不朽的观点与基督教的思想一致，得到13世纪神学家St.　Thomas　Aquinas的进一步完善。Aquinas和后来的宗教思想家认为灵魂作为意识的发起者，不仅与身体是分离的，而且有一个神圣的来源。

17世纪，笛卡尔提出人类有双重本质，即由物质构成的身体和由精神世界灵魂构成的意识。灵魂接收来自身体的信号，并能影响身体活

动，但是灵魂本身是由不朽的物质构成，而且是人类独有的物质。笛卡尔的思想意味者，饮食、散步、感知觉、食欲、激情甚至简单的学习都是大脑发出的，可以进行科学的研究；意识则是神圣的，决不是科学的研究对象。

值得注意的是，这种17世纪的观点一直保持到20世纪90年代。维也纳出生的科学哲学家Karl Popper和获诺贝尔奖的生物学家John Eccles也支持生命二元论思想。他们同意Aquinas灵魂独立于大脑的不朽论。英国科学哲学家Gilbert Ryle认为灵魂的本质是“机器中的幽灵”（the ghost in the machine）。

现在很多研究意识的哲学家已经都同意，意识来自物质大脑，但是在是否可以用科学的方法进行研究上还存在争议。有些人，像Colin McGinn，相信意识无法被研究，因为大脑的结构给人类认知能力带来了局限，在McGinn看来，某些问题是人类大脑永远不可能解决的。然而像Daniel Dennett这样的哲学家认为不存在这些问题。Dennett的观点与一个世纪前的神经病学者John Hughlings很相似，他们认为意识不是大脑的个别行为，而是在信息加工后期阶段，对大脑高级区域计算操作结果的整合。

另外一些哲学家，包括John Seark和Thomas Nagel，则持中立态度。他们认为意识是一系列分离的生物加工。这些加工是可以分析的，我们还没能做到，是因为它们太复杂，决不是各部分加工简单的相加。因此意识比我们现在了解的大脑任何一种特性都复杂得多。

Searle和Nagel将其归因为意识的两个主要特征：统一性和主观性。统一性指我们的经历是一个统一的整体。各种感觉形式都被整合为一个独立的、连贯的意识经验。因此，当我到家附近山上的植物园，依山傍水，走近玫瑰花丛，闻到阵阵芬芳，同时看到了它美丽的红色。不仅在那个时刻知觉是一个整体，即使在两星期后，我再次回忆那种体验时仍然是一个整体。尽管嗅觉和视觉有不同感官、不同的感觉通路，当它们进入大脑后仍然成为一个整体。

意识的统一性属性的确是个难题，却未必是不能克服的。统一性是可以被打破的，在外科病人的大脑两个半球被分离时，就有两个清醒的意识，每一个都有自己统一的感知。

意识的第二个属性——主观性为科学带来更大的挑战。我们每个人对世界的体验都是专有的、独一无二的，对我们自己来说格外真实。我们可以直接体验自己的思想、心情和感情，却只能通过观察和聆听间接地理解他人的经历。因此我们可以问，当你看到蓝色，闻到茉莉花香，你的感受和我的一样吗？

本质上，这不是一种知觉问题，不是我们是否都看到同样的蓝色光线。那样的话，就可以相对容易地对不同个体的视觉系统进行单细胞记录了。大脑确实重新建构了我们对物体的知觉，但是，对蓝颜色、钢琴的中间C的感知，与反射光的波长、声音频率等物理属性是相对应的。实际上，问题在于颜色和音符对我们每个人的意义不同。我们不明白的

是神经元的活动如何带给我们对颜色和音符的理解。既然意识经验对我们每个人都是独特的，那么是否可能找到这些意识经验中客观上相似的特征？如果感觉最后得到的意识经验是完全主观的，那么，我们就不能基于个体经验得到一个意识的综合概念。

Nagel和Searie是这样举例说明用自然法则解释意识主观性的困难的：假设我们能够在研究对象执行某种需要意识注意的任务，比如看山上植物园中的玫瑰花丛时，成功记录那些对意识很重要的脑区的神经元活动，找到那些在我们观看并意识到花开时活动的神经元，我们就已经向意识研究迈出了第一步。换言之，我们已经找到意识这一知觉的神经关联。对我们大多数人来说，这将是一个巨大的进步，因为找到了意识知觉的物质载体。这样我们就可以进行实验，验证这些关联是否能合并为一个连贯的整体，山的背景，哈德逊河和山的整体。但是对Nagel和Searle来说，这些都是意识的简单问题，意识的难点是第二个谜，主观性。

我是如何用一种独特的感觉回应玫瑰画面呢？举另一个例子，我们基于什么可以认定，当母亲注视孩子的时候，皮层中负责面孔识别的神经元活动就可以解释她的情感，以及每次她回想起孩子的形象时的情感？

即使在最简单的情形中，我们仍然不知道引起意识主观成分的特定神经元的活动。实际上，在Searle和Nagel看来，我们缺乏足够的理论来支持客观事件，比如大脑的电信号，可以引起一种主观体验，比如痛觉。我们现在的科学是用还原论分析复杂事件，然而意识是不可还原的，所以这种理论是超出我们研究能力范围的。

在Nagel看来，除非有方法论上的重大改变，科学家才有可能确认并分析主观经验的基础，否则科学是无法研究意识的。这些基础很可能就是脑功能的组成部分，就像原子和分子是物质的基本组成部分一样，但可能是以一种我们还不能想像的形式存在。Nagel认为目前科学中的还原论是没有问题的，生物科学通常能用分子的客观属性来解释某种物质的属性，科学缺乏的是用客观属性（相联的神经细胞）解释主观属性（意识）的规则。

Nagel认为我们对主观经验成分的认识缺乏，不应该阻止我们研究意识的神经机制，并将意识现象与大脑中的分子加工联系起来的原理。实际上，只有积累更多这样的知识，我们才有可能将某些主观事物还原到某些物理的、客观的形态。但是为了支持这种还原论，我们首先要发现主观意识的基础。Nagel说这种发现意义重大，需要生物学的革命，一场科学思想的巨大变革。

许多研究意识的神经科学家的目的，与这种远大的理想相去甚远，他们并没有期待或努力实现科学思想的变革。尽管他们必领克服科学定义意识现象的困难，却没看到那些排除现有范式下实验研究的困难。神经科学家包括Searle都认为，在对知觉和记忆的生物学基础理解上，不考虑个体经验，他们已经取得了可观的进步。例如，不考虑我们每个人

对蓝色的感受，神经科学家已经能够理解知觉蓝色的神经基础。

最费解的还是意识最难的问题——神经回路如何引起主观体验？但正如Crick和Koch所说的，一旦我们解决意识的简单问题，意识的统一性，我们就能用实验操作那些神经系统解决这个最难的问题。

意识的统一性就是在视知觉研究中首先发现的绑定问题。具体地说就是在山上那个时刻，我的主观愉悦感中，植物园中玫瑰的颜色和香气如何与哈德逊河、山脉，以及画面的其它组成部分绑定到一起？主观经验中的每一个组成部分都是依靠视觉、嗅觉和情感系统中不同脑区的活动来实现的。意识经验的统一性表明，绑定加工必须联结并整合大脑中不同的区域。

作为第一步，我们需要知道，意识的统一性，由负责选择性注意的神经系统获得的统一思想，位于哪一个或哪几个脑区，这样我们就能从生物学角度进行研究。对这个问题的回答还不清楚。研究大脑和意识的M著名的理论学家Gerald Edelman曾经提出意识统一性的神经装置可能就广泛分布在皮层和丘脑。因此，Edelman认为，我们不可能通过一系列简单的神经联系了解意识。然而，Crick和Koch相信意识的统一性应该有直接的神经机制，因为它们更可能是一套具有特定的分子或神经解剖学特征的神经元。他们认为神经机制可能仅仅需要一小部分作为注意聚光灯的神经元，那么最初的任务就是定位那一小部分负责意识体验统一性神经元，并且确认这些神经回路的归属。

我们如何找到这些负责意识统一性的少数神经元？它们必须满足哪些标准？Crick于2004年7月28日去世，享年88岁，在他被送往医院的几个小时前，他还在修改与Koch合著的一篇论文，文章认为位于皮层下脑组织的屏状核（claustrum）是整合经验统一性的区域。但是，除了屏状核、与皮层中几乎所有的感觉和运动区域，包括与情绪相关的杏仁核相联系之外，我们对它一无所知。Crick和Koch将它比作乐队的指挥。实际上，屏状核的神经解剖学联结可以满足作为指挥的需要，可以调整并合并不同的必要脑区，得到统一的意识。

屏状核是注意的集中点，合并知觉的所有不同成分，是Crick生命中一系列重要思想中的最后一个。Crick对生物学的巨大贡献——DNA的双螺旋结构，基因编码的本质，RNA信使的发现，将RNA信使转换为蛋白质的氨基酸序列，以及最新的意识生物学的合理性，都使他成为诸如哥白尼、牛顿、达尔文、爱因斯坦的科学大家。他对科学，对意识研究的伟大献身精神，完美地诠释了科学。在他最后的几星期，Crick的朋友也是同事，认知心理学家Vilayanur Ramachandran这样形容了他对屏状核的专门研究：

在他离世前三个星期，我去他在La Jolia的家中探望他。他88岁，癌症晚期，正在进行化疗，很疼。然而很明显，他仍然没停止他最后的研究课题。他有一个巨大的桌子，占了整个房间的一半，摆满了论文、信件、信封，还有最近一期《自然》杂志、手提电脑（尽管他不喜欢电脑）和近期的神经解剖学书籍。我在那儿的两个小时中，都没谈到他的

病，只是讨论意识的神经基础。他对一个长久被主流学者忽视的很微小的结构——屏状核很感兴趣。在我离开的时候，他说："Rama，我认为意识的秘密就在屏状核，你说呢？要不然它为什么与大脑中这么多区域相联？"，然后朝我狡黠地眨眼。这是我最后一次见到他。

因为对屏状核的了解太少了，Crick告诉他的同事，如果他可以活得久一些，他就建立一个专门研究屏状核功能的研究所。特别是，他要确认当通过感官输入的某个刺激从阈下知觉进入意识知觉时，屏状核是否就开始被激活了。

吸引Crick和Koch的一个例子是双眼竞争。比如有两个图像，竖条的和横纹的，同时呈现给被试，保证他每只眼只看到一种条纹。这个人可以合并这两个图像，报告看到了一个格子图像。但是更多的是，这个人先看到一个后看到另一个，横纹和竖条自然地交替出现。

用磁共振技术，Eric　Lumer和伦敦大学学院的同事认为当人的意识注意从一张图片转到另外一张图片的时候，皮层的额区和顶区开始活跃。这两个区对有意注意空间物体有重要的作用，所以皮层的额区和顶区可能传递哪一幅图画需要增强注意，并传递给视觉系统，视觉系统再将这幅图画传递到意识中。实际上，前额皮层受损的病人在双眼竞争的任务中，很难从一幅画转移到另一幅画中。Crick和Koch认为皮层的额区和顶区可能通过屏状核得以加强，屏状核从一只眼转换到另一只眼，将每只眼的图像统一起来传递给意识。

从这些争论中可以看到，意识一直是一个重大的问题。但是一方面通过Edelman的努力，另一方面通过Crick和Koch的工作，我们得到两个值得探索的、明确的、可检验的理论。

正如有人对精神分析感兴趣那样，我也打算进一步发展Crick-Koch对同一刺激的意识与无意识知觉的范式，研究视知觉如何被赋予感情？与简单的视知觉不同，人类视知觉的情感很可能是各不相同的。因此，更深入的问题是，无意识的情绪知觉是在哪里？如何加工的？

Amit　Etkin，一个富有创造性的双博士生（M.D,Ph.D）和我一起与哥伦比亚大学的脑成像实验师Joy　Hirish合作进行一项与Crick和Koch的认知领域类似的情绪领域的研究，诱发情绪刺激的意识和无意识知觉。我们研究了正常人群对中性向孔、恐惧面孔图片的意识和无意识反应。这些图片由加州大学洛杉矶分校的Peter Ekman提供。

与之前Charles　Darwin所作的一样，Ekman对10万多幅人类表情图片进行分类，最后得到了7种面部表情——快乐、恐惧、厌恶、轻蔑、愤怒、惊讶、伤心，无论性别还是文化差异，这7种表情对每个人都代表相同的意义（图28.1）。所以我们认为无论是否意识到刺激，恐惧表情都可以引起被试（健康年轻的医生和研究生志愿者）相似的反应。我们通过长时间呈现恐惧面孔得到恐惧的意识知觉，因为人们有足够的时间觉察。然后快速呈现给被试同样的图片，使被试无法说出自己看到的那一种表情，甚至不确定自己看到一个面孔，从而得到恐惧的无意识知觉。

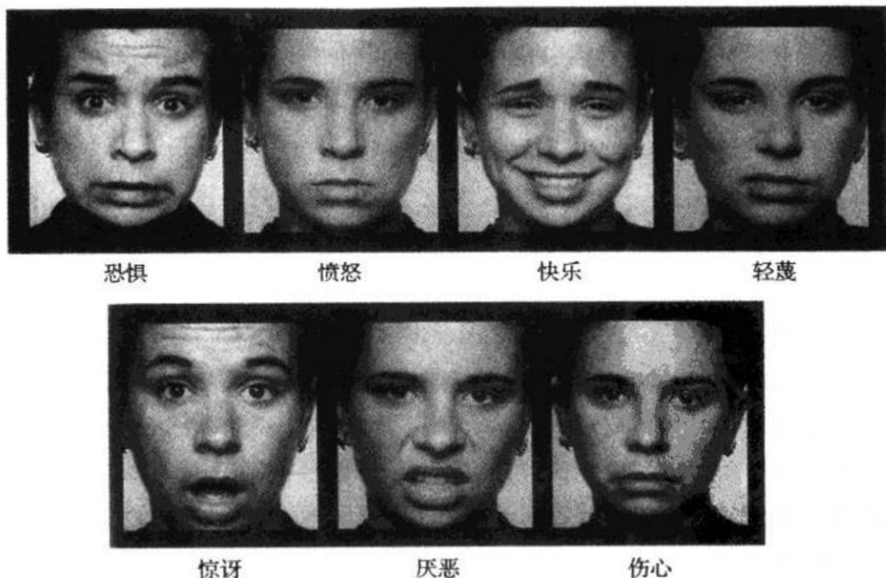


图28.1 Ekman提出的几种基本面部表情

因为即使对正常人来说，对威胁的感受还是不同的，我们给被试一份问卷，测量他们的背景焦虑状况。与大多数人进入一个新环境感觉到的短时焦虑不同，背景焦虑反映了忍受的基线。

正如我们意料的那样，当我们向被试出示恐惧表情的图片时，发现了杏仁核的明显活动，它是大脑深层恐惧加工的区域。意外的是意识刺激和无意识刺激影响杏仁核的不同区，而且激活程度取决于他们的背景焦虑。

恐惧面孔的无意识知觉激活了杏仁核的外侧基底核。与老鼠相同，杏仁核的这个区域接受大部分输入的感觉信息，是杏仁核与皮层相通的主要途径。对恐惧面孔的无意识知觉引起的外侧基底核激活程度取决于背景焦虑程度，背景焦虑越高，反应越强烈。低焦虑的人完全没有反应。相反地，对恐惧面孔的意识知觉，激活了杏仁核的背侧区域，包括中央核，并且激活程度与背景焦虑程度无关。杏仁核的中央核发送信息到负责唤醒和防御反应的植物神经系统的部分脑区。总的说来，无意识条件感知的威胁，对高焦虑人群有不成比例的影响，而意识条件下感知的威胁，则引起所有被试或战或逃的反应。

我们也发现对恐惧面孔的无意识和意识知觉激活除杏仁核以外不同的神经网络。这里再一次发现，只有那些高焦虑的被试，无意识感知的威胁信息才激活这些神经网络。这种无意感知的威胁也同时激活其它脑区。

恐惧刺激激活两个不同的大脑系统，一个是有意识的、自上而下的注意，一个是无意识的、自下而上的注意，或称警觉，非常像海兔和老鼠的外显记忆和内隐记忆的显著性信号。

这都是些非常有意义的结果。首先，它们表明情绪领域和认知领域一样，刺激可以被无意识和有意识地感知。它们也支持Crick和Koch的观点，在知觉中，有完全不同的区域分别与意识和无意识相关。其次，这些研究再次确认了用生物学的方法研究精神分析学无意识观点的重要性。他们表明，当刺激留在想像中，那么焦虑效应明显表现在大脑中，而有意识地感知刺激时则恰好相反。一旦恐惧面孔图片明显地出现在面前时，即使高焦虑的人也能准确地评价它是否真的有威胁性。

弗洛伊德提出，精神病理学产生于无意识中的冲突，一旦找到冲突源并且有意识地面对，这种状况就会改善。一个世纪之后，我们的脑成像研究提出了调节这种冲突的脑加工的途径，尤其是，被试背景焦虑和无意识神经回路的关联从生物学上证实了弗洛伊德的理论，即无意识心理加工是大脑信息加工的一部分。虽然弗洛伊德的理论已经存在了100多年，却一直没有脑成像研究可以解释人类行为差异和对世界的认识差异如何起源于他们无意识加工情感的差异。对恐惧的无意识认知研究发现了杏仁核的外侧基底核与人类焦虑状况的关系，为诊断焦虑状态、评估各种药物和心理疗法的有效性提供了生物学指标。

在认识神经回路活动与意识无意识知觉威胁的关系时，我们开始描述恐惧这种情绪的神经关联。这种描述可以很好地使我们科学地解释意识知觉到的恐惧。它为我们提供一个工具，去理解神经事件如何成为进入我们意识的心理事件。因此，在我放弃用生物学研究精神分析学半个世纪后，新的心理生物学已经可以解决精神分析和意识的核心问题了。

问题之一就是自由意志的本质。除了弗洛伊德的精神决定论（我们认知和情感生活都是无意识的）之外，个人选择，行动自由又是怎么回事呢？

针对这个问题，最为关键的一系列研究是1983年加州大学洛杉矶分校的Benjamin Libet进行的。Libet以德国神经科学家Hans Kornhuber的发现为起点。在Kornhuber的研究中，要求被试移动右手食指，然后用标准尺测量被试移动的长度，同时用头皮电极记录被试的脑电活动。几百次之后，Kornhuber发现，大脑记录的脑电活动都比每一次手指移动早一点点。这就是自由意志！他称这个电位为“准备电位”（readiness potential），并且发现它比随意移动早1秒发生。

Libet在Kornhuber的研究基础上，进行了另一个实验，实验中让被试在感到想举起手指时举起手指，他同样用电极记录大脑活动，确认准备电位先于他或她举手指1秒出现。然后发现被试产生想法的时间比准备电位滞后了200毫秒。因此，仅仅通过观察脑电活动，Libet能预期在一个人真正感觉到已经作出决定之前他要做什么。

这个发现引起心理哲学家的疑问：如果选择在我们没有决定之前就已经决定，自由意志在哪儿？难道决定我们活动的感觉只是幻想，只是在发生以后的一种合理化解释？或者决定是自由的，但不是有意识的？如果这样，行为决策就像在知觉中那样，可以反映无意识推理的重要性。Libet提出：开始一个主动的活动加工发生在大脑的无意识部分。但

正是在行为开始之前，意识参与进来批准或否决这个行动，这200毫秒就是意识决定是否活动的时间。

无论决定和知觉之间的延迟原因是什么，Libet的发现都提出了一个伦理问题。人们如何对那些没有意识参与的决定负责呢？心理学家Richard Gregory和Vilayanur Ramachandran对这种争论提出了严格的限制，他们指出：我们的意识可能没有自由意志，但是它有否决的自由。Michael Gazzaniga，认知神经科学的奠基者，也是美国生物伦理学委员会（American Council of Bioethics）的成员，也说：“大脑是自动化的，但人类是自由的。”因此，不能仅凭大脑中几个神经回路的活动推断整个神经活动。

第六卷

真正热爱维也纳的人是靠虚构的记忆来生存的。他会怀着一种苦涩而甜蜜的怀旧伤痛，记着那些他从来不知道的事错……那虚幻中维也纳就是史上最壮观的城市。

——选自Orson Welles，“维也纳1968”

（Vienna 1968）

第29章 斯德哥尔摩与维也纳

2000年10月9日是犹太赎罪日（Yom　Kippur），清晨5时15分，我床头的电话突然铃声大作。电话在Denise的床那边，所以她接了电话，然后她用肘顶了顶我的胸肋。

“Eric，从斯德哥尔摩打来的，一定是找你而不是找我的。”

来电话的是诺贝尔基金会的秘书长Hans　Jörnvall，我静静地听他告诉我：由于我关于神经系统信号转换的研究而获得了诺贝尔生理学或医学奖，并且我将与Arvid Carlsson以及我的老朋友Paul Greengard分享这个奖项。当时的我真是有种虚幻的感觉。

斯德哥尔摩的评奖程序肯定是世界上最保密的事情之一。事实上，从未发生过泄密事件。因此，几乎不可能事先知道谁将在每年的10月获奖。然而，那些获得诺贝尔奖的极少数人对于得奖的事实总是绝对惊讶。大部分符合条件的人觉得自己正被列入考虑范围之内是由于他们的同行论及有此可能。另外，瑞典的卡罗琳医学院（Karolinska Institute）定期举办座谈会，旨在将世界上最知名的生物学家召集到斯德哥尔摩。我在接到电话的几星期前刚刚参加了此座谈会。虽然如此，但我还是没料到我会得奖。曾经有许多格外杰出的合格候选人都没有能夺得桂冠，我想自己是不可能获得诺贝尔奖的。

当时处于怀疑状态的我，不知该说些什么，只是一再表示感谢。Jörnvall告诉我在早晨6时之前不要打任何电话，因为到六点钟新闻媒体才会得到消息。过了6点钟，我可以随便打电话。

Denise看到我当时的样子开始有些担忧。我一直静静地躺着，耳朵贴着电话，这个动作似乎凝固了。她没有打扰我这一沉默的姿势，只是担心我可能是听到什么消息而受到了情绪上的打击。当我放下电话，告诉她这一切时，她倍加激动，欣喜若狂，同时也为我恢复正常而松了口气。然后她对我说：“瞧，现在还早，你再睡会吧？”

“开什么玩笑？”我说，“我现在怎么睡得着？”

我耐心等了半个多小时，然后开始打电话通知每个人。我打电话给我的孩子Paul和Minouche，把Minouche从西海岸的午夜中唤醒了。然后我打给Paul　Greengard恭喜他共同获奖。我还通知了我在哥伦比亚大学的朋友，不仅是为了与他们分享这个消息，也是告知他们新闻发布会可能在当天下午进行。我很清楚地知道虽然电话是在一年中最肃穆的犹太节日——赎罪日打来的，新闻发布会仍会照样进行。

在我打完首轮电话时，门铃响了。令我吃惊和高兴的是，我们在Riverdale的近邻Tom Jessell手里拿着一瓶红酒，和他的妻子以及他们的三个女儿出现在门外的台阶上。虽然在那个时候喝酒为时过早，他们的来访却是很受欢迎的，因为那是令人眩晕的诺贝尔仙境中的一点真实。Denise建议我们都坐下用早餐。虽然电话铃声响个不停，但我们还是坐下吃完了早餐。

广播台、电台、报纸以及我们的朋友都纷纷打来电话。从维也纳打来的电话是最有意思的，他们告诉我奥地利对于又有一个奥地利人获诺贝尔奖是如何的高兴。我不得不提醒他们这是一个美国籍的诺贝尔奖。然后我接到哥伦比亚大学新闻办公室的电话，他们邀请我在下午一点半到礼堂参加一个新闻发布会。

在去新闻发布会的路上，我在我们的犹太教堂前短暂地停留了一会儿——是赎罪也是庆祝。然后去了实验室，在那里我被同事的庆祝浪潮所淹没。我告诉每个人我万分感激他们的努力，我觉得诺贝尔奖其实是一个共有的奖项。

哥伦比亚大学的大部分教师参加了那天下午的新闻发布会，他们亲切而热烈地欢迎我。到场的还有哥伦比亚大学的学术领导。医学院常务院长David Hirsh向新闻媒体简要地介绍了我，然后轮到我发言。我首先对学校和家人表达了我的感激之情，接着简单介绍了一下我的研究工作。在接下来的几天中，一千多封电子邮件、信件和电话接踵而来，包括几十年未曾谋面的人：高中时跟我约会过的女孩突然间又发现了我的魅力。在这所有的熙熙攘攘中，我曾经许诺过的一件事后来证实是一件出乎意料地值得庆幸的事。在几个月前，荣幸地应意大利的帕多瓦（Padua）大学的Massimiliano Aloisi教授邀请，我答应在10月17日到那里做一次演讲。这在当时对Denise和我来说，的确是一个摆脱周围一切喧嚣的极好机会。事实证明帕多瓦之行确实是令人愉快的，期间我们去参观了Scrovegni教堂，那里的墙壁上覆盖着华丽的乔托（Giotto）壁画。我还顺访了都灵（Turin）大学，做了另一场演讲，并被授予荣誉学位。

在帕多瓦和威尼斯短暂停留的期间，我们一直在寻购Denise可以在斯德哥尔摩的诺贝尔颁奖典礼上穿的礼服。最后我们在都灵发现了宝贝——设计师Adriamie Pastrone的作品。Denise很喜欢她设计的服装，并且买了几套礼服。Denise一直以来都非常支持我和我的工作，除了深深的爱意，我对她的感激之情更甚。她在哥伦比亚大学从事流行病学的相关工作，但我知道她牺牲了一些工作时间甚至是闲暇时间来完成我在研究中遇到迷惑而丢下的工作。

在11月29日，也就是我们即将动身前往斯德哥尔摩之前，瑞典驻美国大使邀请9位美国的诺贝尔奖获得者前去华盛顿，这样获奖的夫妇可以互相认识一下。招待会在白宫由克林顿总统主持，其间总统和宏观经济学领域的获奖者进行了讨论，并且姿势优雅地与包括我和Denise在内的所有获奖夫妇合影。他的总统任期即将结束，在谈到自己的工作时，他幽默地强调对于在照相时摆姿势已经十分在行，以后或许可以和白宫的摄影师一起赚钱。招待会过后，我们在瑞典的大使馆用餐，并且和其他领域的获奖者闲聊。

诺贝尔奖的存在要归功于阿尔佛雷德•诺贝尔（Alfred Nobel）的先知卓见。诺贝尔来自一个极富创造性的商人家庭。于1833年出生于斯德哥尔摩的诺贝尔在9岁时离开了瑞典，以后回去也只是作短暂的停留。他会说流利的瑞典语、德语、英语、法语、俄语和意大利语，但他却没

有真正的家乡。诺贝尔是一个很有才华的发明家，申请了300多项专利，并且一生中都对科学保持着浓厚的兴趣。

诺贝尔的发明之一——炸药以及后来在此基础上建成的一个世界性的炸药工业使他成了百万富翁。在1866年他发现当液体硝化甘油在被硅藻土吸收后可以做成棍子。炸药是19世纪最有实用价值的发明之一，它为采矿业的发展及相应的公众职业前所未有的拓展奠定了基础。铁路、运河（包括苏伊士运河）、海港、街道和桥梁能够建成很大程度上是靠炸药来移动大量的泥土。

诺贝尔终身未娶，在1896年12月10日去世时，他留下了价值3200万瑞典克朗的财产。他的遗嘱是这样写的："我所有的财产将……用来成立一个基金，它的利息将每年以奖金形式分发给在前一年为人类做出杰出贡献的人。"诺贝尔在遗嘱中还列出了五个领域的奖项：物理学、化学、生理学或医学、文学以及诺贝尔和平奖，颁发给"为不同国家之间的友好关系做出杰出贡献的人"。

虽然这份遗嘱内容清晰、有先见之明，但是它也带来了一些多年也未能解决的问题。首先，一些当事人想得到遗产：诺贝尔的亲戚、一些瑞典的学术团体、瑞典政府以及最为重要的法国政府。法国宣称诺贝尔的法定居住地是在法国。虽然诺贝尔生于瑞典，但在他9岁之后他很少到瑞典去，也从没有在那儿缴税（在一个国家缴税通常是公民身份的证明）。然而，诺贝尔虽然在法国待了近30年，他却从未申请法国公民的身份。

作为解决问题的第一步，诺贝尔遗嘱的执行者Ragnar Sohlman（后来诺贝尔基金会高效且有远见的执行理事）与瑞典政府联合起来证明了诺贝尔是瑞典人这一事实。他们提出，既然诺贝尔是用瑞典语立的遗嘱，又指派一个瑞典人作为遗嘱执行者，并且指定瑞典学术团体去贯彻实行遗嘱的内容，那么他在法律上应当被视为瑞典人。1897年，瑞典政府正式命令瑞典的司法部长将诺贝尔遗嘱的执行纳入瑞典的权限之内。

但这只解决了问题的一部分：瑞典的学术团体仍然颇有踌躇。他们警告说必须找学识渊博的提名者、翻译人员、顾问以及评审来颁奖，但是诺贝尔的遗嘱并没有提供这部分开支。最后Sohlman促使国家通过了一项法规，即每个委员会对以用奖金价值的一部分作为其委员与评议人的谢礼和开支。这个报酬大约相当于一个教授年薪的三分之一。

第一届诺贝尔奖的颁发仪式在1901年12月10日，即诺贝尔逝世五周年的纪念日举行。诺贝尔遗嘱的执行者Sohlman将诺贝尔的财产进行了大量的投资，到1901年，诺贝尔捐赠的基金已经从3100万增到了39亿瑞典克郎即10亿多美元。每个奖项的奖金是900万瑞典克郎。在斯德哥尔摩举行的盛大典礼上一一颁发科学领域和文学领域的奖项。从那以后，除了一战和二战期间，每年的那一天都会举办颁奖典礼。

当我和Denise于12月2日到达纽约机场搭乘斯堪的纳维亚航班的时候，我们享受了红地毯的待遇。在我们到达斯德哥尔摩机场的时候也是如此。当时Jörnvall教授带着司机开豪华轿车到机场去接我们，并且在

我们的逗留期间，司机也一直负责接送。瑞典外事部门的官员Irene Katzman作为行政组织者在与会期间陪同我们。在斯德哥尔摩的国宾馆——格兰特大酒店（Grand Hotel），我们的房间是可眺望海港的豪华套房。第一天的晚上，我们受邀和Irene一家人共进晚餐。第二天，在我们的要求下，她安排我们参观了犹太博物馆。那个博物馆保存了一个重要的记录：在希特勒统治时期，瑞典的犹太团体是怎样帮助并挽救了丹麦的犹太团体。

那之后的活动都有声有色，引人入胜。12月7日，我和Arvid Carlsson、Paul Greengard一起参加了一个新闻发布会。那天晚上，我们与诺贝尔生理学或医学奖委员会的评委们一起享用了晚餐。委员会的成员告诉我们，他们很可能和我们的另一半一样地了解我们，因为他们已经仔细研究我们此前十多年的经历。

在斯德哥尔摩，Denise和我与我们的孩子，Minouche和她的丈夫Rick Sheinfeld、Paul和他的妻子Eidly，以及我们的大孙女，Paul和Emily的两个女儿：当时9岁的Allison和5岁的Libby汇合。（Minouche到达斯德哥尔摩的时候已经怀了Maya；她的儿子Izzy当时才两岁，和Rick的父母住在一起。）

我们还邀请了哥伦比亚大学的同事Jimmy和Cathy Schwartz夫妇、Steve Siegelbaum、Amy Bedik、Richard Axel、Tom Jessell、Jane Dodd、John Koester和Kathy Hilten到斯德哥尔摩来相聚。他们都是给了我很多帮助的老朋友。将这两队人联系起来的是Ruth和Gerry Fischbach夫妇。Ruth是Denise的二姐，现在是哥伦比亚大学生物伦理学中心的主任。Gerry是一个杰出的神经科学家，也是美闻科学社团的领导人之一。在我们一行到斯德哥尔摩前不久，他应邀枳任临床医学院的院长，以及哥伦比亚大学主管公共卫生方面的副校长。在他到达斯德哥尔摩之前，他已经接受了哥伦比亚大学的职位，成了我的上司。那的确是一个绝好的不可错过的良机。

在一个闲暇的晚上，我和Denise邀请了我们来斯德哥尔摩的所有客人和亲戚到格兰特大酒店的一间华美餐厅共进晚宴。我们想要感谢所有前来和我们一起庆祝这个美好时刻的朋友。除此之外，我们也想恭喜Gerry就任临床医学院的院长和呀伦比业大学的副校长。那天晚上我们一起度过了一段非常愉快的时光（图29.1）。



图29.1 斯德哥尔摩的全家福。前排从左往右依次是：

Libby、Emily、PaulKandel、Denise、我、Minouche和她的丈夫、Rick、Allison；后排从左往右依次是：Alex和Annie Bystryn（我的侄子和侄女Jean-Claude Bystryn（他们的父亲Denise的哥哥）、Ruth和Gerry Fischbach（Ruth是Denise的表姐）、Marcia Bystryn（Jean-Claude的妻子）（Eric个人收藏）。

12月8日下午，Arvid、Paul和我在卡罗琳医学院（Karolinska lnstitute），面对师生以及我们的客人和朋友们，做了诺贝尔奖的演讲。我讲到我的研究工作，在谈到我的研究对象海兔时，我情不自禁地评价它不仅是一种美丽的动物而且还非常多才多艺。然后我在屏幕上呈现了一幅脖子上挂着诺贝尔奖牌的骄傲的海兔图像（图29.2），那是我的第一批研究生之一Jack　Byrne发给我的。观众们都不由爆发出哄堂大笑。

每年临近颁奖晚宴的星期六，斯德哥尔摩大约7000人的犹太团体，会邀请犹太诺贝尔奖得主到斯德哥尔摩的犹太教大会堂接受对其个人的祝福和和一份象征性的礼物。在12月9日，我将我的同事和家人一起带到了犹太教堂。在仪式中，他们邀请我做一个简短的发言，并送了我一个漂亮的玻璃制的教堂模型。一个在战争期间也躲在法国的女教徒赠给Denise一朵红玫瑰。



图29.2挂着诺贝尔奖牌的海兔（Jack Byrne提供）

第二天，也就是12月10日，瑞典国王卡尔十六世古斯塔夫（Carl XVI Gustaf）给我们颁发了诺贝尔奖。在斯德哥尔摩音乐厅举行的典礼是最不同寻常的、也是最难忘的时刻。每个细节都是精心安排的，经过100多次颁奖仪式的经验，所有的一切都几乎做到了尽善尽美。为了纪念阿尔佛雷德•诺贝尔，音乐厅摆满了从诺贝尔最后的居住地——意大利的圣莫雷（San Remo）小镇运来的鲜花。每个人都着正装：男士们打着领带，穿着燕尾服。空气中弥漫着节日似的欢庆气氛。斯德哥尔摩交响乐团坐在颁奖台后厅，在典礼期间演奏着一首又一首美妙的旋律。

典礼在下午4点开始。当获奖者和诺贝尔协会成员都齐集颁奖台时，国王和西尔维亚（Silvia）王后、他们的三个孩子以及国王的姨妈莉莲（Lilian）公主一同上台。在王室成员到齐后，他们和2000名站立的高官一起歌唱王室圣歌。一幅阿尔佛雷德•诺贝尔的大画像注视着这一切。

此后是诺贝尔基金会主席Bengt Samuelsson用瑞典语所做的发言。此后，五个颁奖委员会都派出一名代表来描述此届诺贝尔奖所认同的发现和成就。我们在生理和医学领域的奖项是由一位资深的神经生理学家同时也是卡罗琳医学院的诺贝尔委员会的成员Urban Ungerstadt来介绍的，在用瑞典语略述了我们各自的研究贡献后，他改变转而用英语称呼

我们：

亲爱的Arvid Carlsson、Paul Greengard和Eric Kandel，你们关于“神经系统信号传递”的发现已经真正地改变了我们对大脑功能的认识。

Arvid Carlsson的研究成果使我们知道，帕金森综合征是由于突触中多巴胺的释放缺乏，现在我们可以用一个简单的分子L-DOPA来代替丧失的功能。这一分子可以补充多巴胺的不足，提高了千百万患者的生活质量。

从Paul Greengard的工作中，我们可以了解第二信使是如何激活蛋白激酶，导致细胞反应发生变化的。我们开始了解到在完美地调控不同的递质输入神经细胞的过程中，磷酸化是如何发挥其中的作用的。

最后，Eric Kandel的工作向我们展示了这些递质是如何通过第二信使和蛋白质的磷酸化来形成短时和长时记忆，而记忆奠定了我们在世界中生存和相互交流的基础。

在此，我谨代表卡罗琳医学院的诺贝尔委员会向你们表示最衷心的祝贺，现在请你们向前一步接受国王陛下的颁奖。

我们一个接一个台前领奖，首先是Arvid，然后是Paul，最后是我。我们每个人都与国王握手，并从他手中接过装着金牌的皮盒子和荣誉证书。奖牌的正面是诺贝尔的浮雕像（图29.3），背面楚两位女性图像，一个代表医学天才，另一个表示病患少女。医学天才少女的膝盖上放着一本打开的书，正在接着从一个岩石中流出的水，以缓解病患女孩的口渴。奏响喇叭时，我按规定鞠躬3次，一是向国王致敬，二向诺贝尔奖委员会成员，最后是向Denise、Paul、Emily、Minouche、Rick以及余下的贵宾。当我坐下时，斯德哥尔摩交响乐团演奏着莫扎特著名的单簧管协奏曲的第三进行曲。在那一时刻，这首为像我所具有的维也纳气质而谱写的协奏曲似乎比平时更为动听。

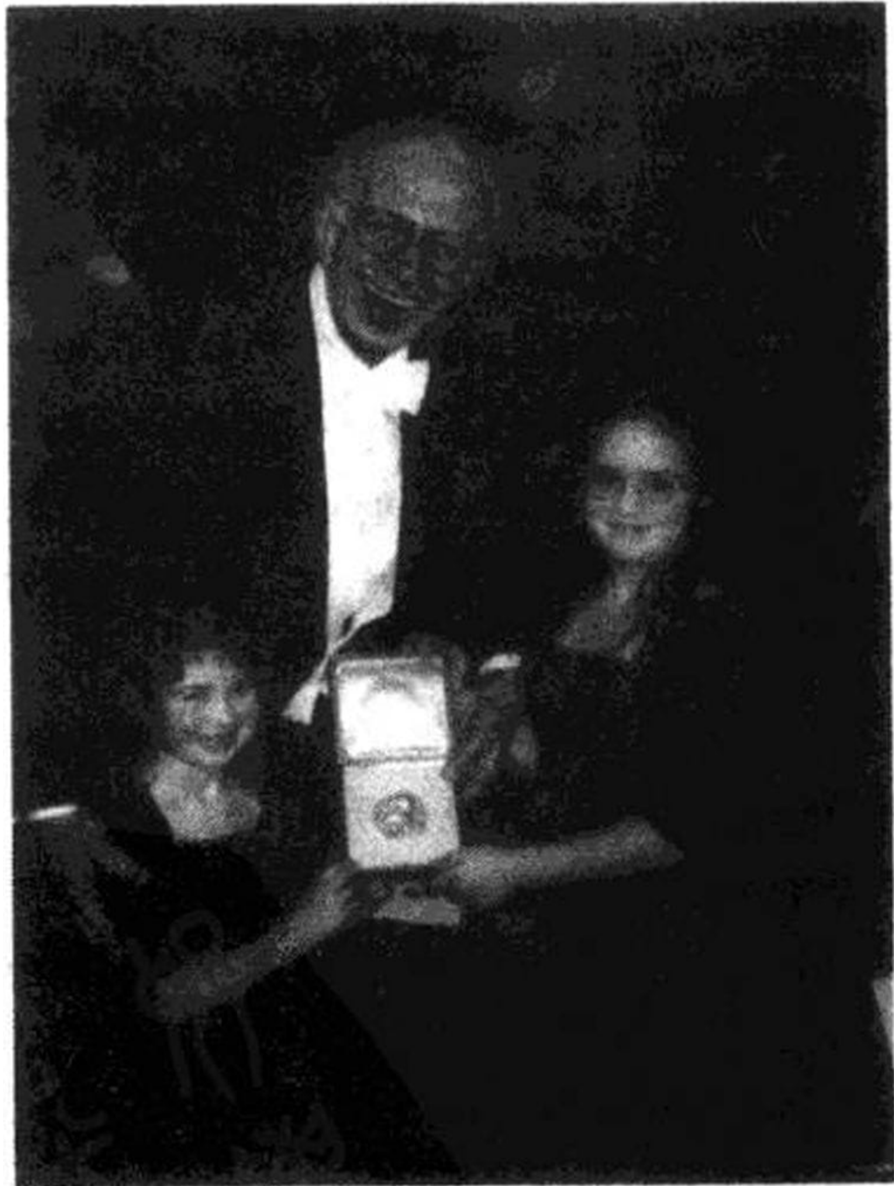


图29.3 诺贝尔颁奖典礼结束后我的孙女Libby、Allison和我在奖台上，手持诺贝尔奖牌（Eric个人收藏）

颁奖典礼结束后，我们直接去了市政厅举办的一个宴会。这座于1923年建成的华丽的建筑是由瑞典知名的建筑师Ragnar Ostberg设计的，其建筑风格类似于意大利北部城市的露天广场。大厅中央为80个人所设的桌子是为获奖者、王室家族、总理和其他贵宾们准备的。获奖者作为嘉宾和颁奖机构的成员，还有瑞典学术团体、各大学的代表以及部门和行业的高层代表在中央桌子四周的26张桌子就座。另外，每所瑞典大学及其它院校的一些学生也被邀前来与一些其他客人坐在靠墙的位

置。晚餐过后，每个获奖者或是每组获奖者的其中一个作为代表到乐队指挥台上发言。我代表我们三人说了以下的话：

在位于特尔斐[42]的阿波罗寺庙入口上方的石碑上曾刻着这样的座右铭：认识你自己。自从苏格拉底和柏拉图首先提出对人类精神本性的思考以来，一代又一代的思想家，从亚里士多德到笛卡尔，从埃斯库罗斯（Aeschylus，希腊的悲剧诗人）到斯特林堡（Strindberg，瑞典知名剧作家）和伯格曼（Ingmar Bergman，瑞典顶极电影导演），都认为了解自己的内心和行为是一件明智的事情。

Arvid、Paul和我，以及我们这一代的科学家已经试图用实证性的生物学语言来表达有关心理的抽象的哲学问题。指导我们工作的关键原则是明确心理是由脑控制的一系列操作定势（set of operations），脑是极度复杂的具有计算能力的器官，它建构我们对外部世界的知觉，支配我们的注意，控制我们的行为。

我们三人通过研究单个神经细胞内部以及神经细胞之间的生物化学信号，与心理加工和心理障碍的关系，从而迈出了将心理加工与分子联系起来的第一步。我们已经发现脑内的神经网络不是固定的，神经递质分子可以调节和控制神经细胞之间的交流，而神经递质分子正是你们瑞典的分子药理学学院发现的。

展望未来，我们这一代的科学家相信认知神经生物学对于本世纪的意义就如基因生物学对20世纪的科学界一样重要。从更大的意义上来说，认知神经生物学研究不仅仅是一个具有远大前景的科学探索，也是一种重要的人文主义追求。认知神经生物学在自然科学（有关自然世界）和人文学科（有关人类经历的意义）之间架起了一座桥梁。这种新的整合产生的见解不仅会增加我们对精神病和神经病学的了解，还将推动我们更深一步地认识我们人类自己。

事实上，甚至我们这一代都已经初步获得了更深层次地队识自我的生物学知识。我们知道，虽然那座右铭的字迹已经不在特尔斐神庙前的石碑上，但是它们已被刻入我们的脑海中。这个座右铭已经被大脑中那些特定的分子加工过程保存在记忆中几个世纪了，而今天我们才刚刚开始注意到这些分子加工过程的存在，并开始了解它们具体的机制。

宴会过后是舞会。此前我和Denise已经上了一些培训班以提高我们有限的华尔兹舞技，但是令Denise十分失望是，我们没有得到什么机会跳舞。宴会一结束，我们的朋友就纷纷上前来问候，我和他们聊得非常开心，难以停止话题。

12月11日，我们被国王和王后邀请到皇宫用餐。12月13日早是圣媒西娅日（Santa Lucia）——瑞典开始庆祝圣诞节的第一天，Paul、Arvid 和我被一群年轻的大学生——女学生居多——吵醒，她们带着蜡烛、唱着颂歌，为我们庆祝。然后我们出门去乌普萨拉（Uppsala）大学做了一系列的讲座。接着又去参加了斯德哥尔摩医学院学生组织的圣露西娅日晚餐会，虽然时间有些仓促，但过得十分愉快。第二天，我们启程返回纽约。

4年后，也就是2004年10月4日，我和Denise坐在汉莎（Lufthansa）航空公司从维也纳飞往纽约航班的飞机上时，一位女乘务员告诉了我一个消息：我的同事兼朋友Richard Axel和曾是他博士后学生的Linda Buck因他们对嗅觉所进行的开创性研究而获得了诺贝尔生理学或医学奖。2004年12月，我们又都固到斯德哥尔摩为Richard和Linda庆祝。生活确实就是一种轮回！

在我接到斯德哥尔摩通知我获奖的电话的几个星期后，奥地利的总统Thomas Klestil写信对我表示祝贺，信中他表达了有我这样的在维也纳出生的诺贝尔获奖者而引以为荣的意愿。我趁机建议组织一个名为“奥地利人对国家社会主义的回应：科学和人文主义学术的意义”的座谈会。我的目的是将奥地利对希特勒时期所犯的不道德行为的一种否认，与德国尝试诚实地对待过去的反应作一个比较。

Klestil总统很热情地同意了，并给我寄了一些关于现在维也纳犹太人处境尴尬的演讲论文。然后他让我与教育部Elisabeth Gehrer部长联系，以帮助我组织座谈会。我告诉她我希望这个座谈会可以发挥两个作用：第一，承认奥地利在第二次世界大战期间与纳粹党合作而摧毁了犹太人的家园；第二，评价维也纳的犹太团体消失对于学术界的影响。

奥地利在第一方面的记录是很清楚的。在奥地利并入德国前的10年间，奥地利人口中很大一部分是后来的纳粹党人。在奥地利被德国吞并后，奥地利总人口大概占“大德国”人口的8%，然而他们在消灭犹太人的军官中所占的比例超过了30%。奥地利的纳粹党控制了4个波兰的死亡集中营，而且在大德国中还占有其他领导席位：除了希特勒，纳粹警察的头目Ernst Kaltenbrunner以及负责灭绝计划的Adolph Eichrmann都是奥地利人。据估计，死于大屠杀的600万犹太人中，大约有一半是被Eichrmann指挥的奥地利军队杀害的。

然而，尽管奥地利人在大屠杀中充当了积极的角色，他们却宣称自己是希特勒侵略的受害者——妄图登上奥地利王座的人Otto von Hapsburg成功地说服了同盟国，认为奥地利是第一个遭到希特勒战争侵害的自由国家。在1943年第二次世界大战结束前，美国和前苏联都接受了这一说法，因为Otto von Hapsburg认为这将在战争快要结束时激励奥地利民众对纳粹党进行反抗。后来，美国和前苏联两大同盟国都一直维持着这个荒诞的说法，是为了确保奥地利在冷战中保持中立的立场。由于对其在1938年到1945年期间的行为不必负任何责任，奥地利从来也没有像战后的德国那样进行过心灵的洗涤和净化。

奥地利欣然地继承了受伤无辜者的衣钵，这也是战后许多奥地利人的行为特点，其中包括如何对待犹太人的财政要求。奥地利最初采取不妥协的立场，反对付给犹太人赔款，就是基于奥地利认为自己是希特勒侵略的受害者这一假设的前提。这样，欧洲最古老、人数最多、最尊贵的犹太团体之一的存活者，实际上在战后第二次被剥夺了经济上和精神上的公民权利。

同盟国最初接受了这个所谓的无辜，从赔款国的名单中除去了奥地

利。同盟国军队后来在1945年强迫奥地利国会颁布了一个战犯法令，但是，直到1963年才建立了一个诉讼机构将此付诸实施。最后还是很少有人被判刑，大部分人都被宣告无罪释放。

奥地利在并入德国后的学术损失也同样清楚并富有戏剧性。在希特勒到达后的那几天，维也纳的学术生活是在屠宰场进行的。大学中大约50%的医学教师（欧洲最大也是最出名的教员团体之一）由于是犹太人而被解雇。维也纳的医药业从那次“大清洗”后再也没恢复从前的繁荣。尤其令人感到悲哀的是，在德意志第三帝国瓦解后，奥地利对于曾经对犹太学术团体做出的不道义行为几乎没有做出任何补偿，也没有重建犹太人的学术团队。很少有犹太学者被邀请重返维也纳，得到财产或工资补偿的犹太人就更少了。那些确实回到维也纳的犹太人，相当一部分没有能恢复他们的大学教职，并且几乎所有人都很难回到从前被剥夺的住宅，他们的公民身份甚至都得不到恢复。

同样令人难以接受的一件事是在战争期间留在维也纳的医学教师中很多是纳粹党人，然而，战后他们却没有被免职。另外，一些最初因犯下非人道行为而被迫离开的人后来也恢复了其教职。

就以一个例子来说，在1938年至1943年担任佐学院院长、1943年至1945年担任维也纳大学校长的Eduard　Peenkopf在希特勒进入奥地利之前就已是纳粹党员。他从1932年开始成为国家社会主义党的“支持”成鉍，在1933年后又升为官员。在奥地利与德国合并的三个星期后，他被指派为医学院的院当时他身穿纳粹军服出大学校，并解雇了所有的犹太医师，而且还行希特勒式的举手礼（图29.4）。战后，Peenkopf被同盟国的军队监禁在萨尔斯堡（Salzburg），但几年后他却被释放了，从战犯身份变成了普通人。最令人吃惊的是，他被允许完成《解剖图谱》一书，书中的内容被认为是根据他在奥地利集中营中解剖被杀害犹太人的尸体所撰写的。

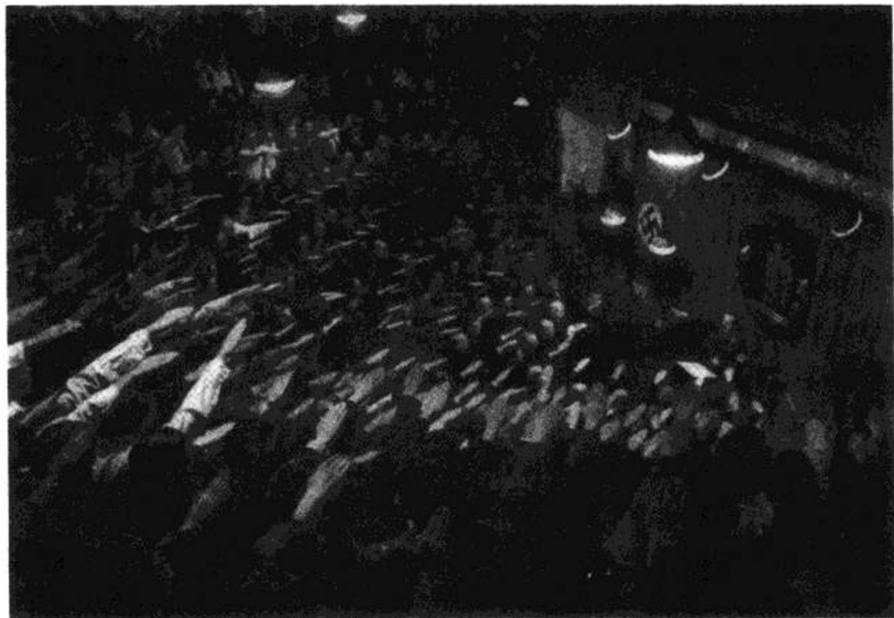


图29.4 维也纳大学医学院院长Eduard Pernkopf于1938年4月与医学院教员集会。

希特勒进驻维也纳几周后，院长及其教师们行"希特勒万岁！"举手礼。

Pernkopf是在战后被复职的众多奥地利纳粹党人之一。他们的复职意味着奥地利想要遗忘、去否认在纳粹时期所发生的事情。奥地利的历史书籍掩盖了其参与非人道罪行的内容，纳粹党人在战后继续明目张胆地教导着新一代的奥地利人。奥地利杰出的政治历史学家之一Anton Pelinka将这种现象称为“奥地利大禁忌”。正是这种精神上的真空诱使Simon Wiesenthal在奥地利而非在德国建立他的纳粹战犯文献中心。

从某种程度上来说，奥地利犹太人——包括我自己——的胆怯助长了这种禁忌。当我在1960年第一次回维也纳的时候，当一个人走上前认出我是Hermann Kandel的儿子时，我们两人都未提起那段日子。20年后，Stephen Kuffler和我被选为奥地利生理会的名誉成员，但当学会的显要在介绍我们时掩盖了我们逃离维也纳这一事实——似乎它从未发生的时候，而我们两人居然也都没有抗议。

但在1989年我的沉默达到了底线。那年夏天，一位杰出的瑞士分子生物学家Max Birnstiel邀请我去参加分了病理学院的一个就职讨论会。很显然Max想要振兴维也纳的科学界。那个讨论会在4月举行，距我离开维也纳的那一天差不多过了50年，对于这个特殊的时刻我很是兴奋。

在我发表演的时候，我一开始就对我离开维也纳的原因以及在我回到这儿时对这个城市的矛盾情绪作了些叙述。我描述了我喜欢维也纳的部分——我开始学习音乐和艺术的地方，同样也讲述了我在这里所受到的屈辱所带给我极大的愤怒、失望以及伤痛。我还加上一句，指出自己

能够去美国是一件多么幸运的事情。

当我发表完演讲时，没有任何掌声，也没有任何认同。所有人都保持沉默。后来，一个小个子的老妇人走到我面前，用典型的维也纳方言对我说：“你要知道，并不是所有的维也纳人都是坏人！”

我向Klestil总统建议开展的座谈会在2003年6月如期举行。我在哥伦比亚大学的同事兼好友Fritz Stern帮助我组织了会议，并且和其他相关领域杰出的历史学家们一同参加了座谈会。会议期间，我们比较了德国、瑞士和奥地利在对待其过去时的不同态度，还讨论了维也纳在失去如此之多的学者后，其学术界所遭到的致命打击。其中的知名学者包括：波普、维根斯坦和知名哲学家、精神分析学派的世界性领导人物弗洛伊德，还有维也纳医学院和数学院的领导人物。在会期的最后一天，三个维也纳的移民谈到了美国学术界的解放。身为维也纳移民并且在加州大学获得诺贝尔化学奖的Walter Kohn、Santa Barbara和我也讲述自己在维也纳的经历。

那次座谈会也使我获得了与维也纳的犹太社团建立联系的机会，并借此开始思索为什么在维也纳的犹太人会有如此与众不同的经历。当时我在犹太博物馆作了一个讲座，然后邀请了一些听众一起到附近的一家餐馆吃饭，在那儿我们谈过去、聊将来。

在维也纳与我共进晚餐的犹太社团成员使我想起了某些已经遗失的东西。现代奥地利的文化和学术史在很大程度上是奥地利犹太人的历史。只有在15世纪的西班牙，欧洲的犹太团体所达到的创新繁荣程度超过了其在哈布斯堡王朝后期，即1860-1916年间以及那之后十年间在维也纳的发展。Hans Tietze在1937年写道：“没有犹太人，维也纳将不会是今天的维也纳；没有维也纳的犹太人，这个城市在近几个世纪也将会失去他们最辉煌的时期。”

在谈到犹太人对维也纳文化的重要性的时候，Robert Wistrich这样写道：

撇开弗洛伊德、维根斯坦、马勒、勋伯格、卡尔（Karl Krau）和西奥多（Theodore Herzl）的贡献我们还能谈20世纪的文化吗？……这一通俗的犹太知识阶层改变了维也纳的面貌，实际上也是改变了整个近代世界。他们将一个除了音乐方面，从未在欧洲学术界或艺术创新领域处于前沿位置的城市变成了创造近代世界的摇篮。

在座谈会过后，我还与之前一起吃饭的犹太教会成员见了面，和他们讨论其对于座谈会的看法。他们同意，座谈会有助于让维也纳的年轻学者们了解到奥地利在犹太大屠杀中与德国纳粹军团进行过大力的合作。同时也通过报纸、电视、广播和杂志唤起了各界人士的注意，一部分国际团体已经开始关注奥地利在希特勒统治时期所扮演的角色问题。这使我觉得改变可能会渐渐发生。

但是一个事件加剧了奥地利一直以来在处理欠犹太团体的沉重债务及对之承担责任过程中的困难。在2003年6月在维也纳开座谈会期间，Walter Kohn和我了解到，维也纳的犹太社会服务机构因试图保存犹太

教堂、犹太学校和医院以及公墓这些设施、防止其遭到破坏而面临破产。欧洲政府对于犹太机构的这些花费有专门的补偿，但是从奥地利政府夺到的补偿金不够。所以，该机构不得不用完了所有的积蓄和补偿金。而此时的奥地利政府又拒绝了机构负责人Ariel Muzicant提出的增加补助金的要求，从而导致了犹太机构面临破产的危机。

回到美国后，Walter Kohn和我合力为缓和这一危机寻求解决办法。Walter认识奥地利驻洛杉矶的总领事长Peter Launsky-Tieffenthal，并说服他安排了一个集会，成员包括他自己、Muzicant、Wolfgang Schtissel（奥地利总理）、Walter和我。

我们当时以为会议事宜都安排好了，但是在最后一刻Schussel还是取消了会议。他这样做有两个原因：第一，他担心自己的参与暗示若奥地利政府对于犹太社团没有尽职尽责，而他是竭力否认这一点的。第二，他愿意和Walter Kohn讨论，但不愿和我见面，因为我对奥地利的态度是批判性的。

幸运的是，当Kohn和我在维也纳举行座谈会的时候，我们还见到了维也纳的市长也是维也纳的政府官员——Michael Häupl。Kohn和我对曾是生物学家的Häupl印象很深，当时我们和他一起度过了一个愉快的夜晚。其间他也认同犹太机构得到的补助确实太少了。在Schüssel拒绝和我们见面后，Kohn给Häupl写信请求他的帮助。Walter立即展开了行动。令Walter和我高兴的是，Häupl成功地说服了奥地利政府的官员们对犹太机构进行财政支援。在2004年的6月，政府至少在当时解决了这个机构的破产危机。

在争取经济援助的那些协商中，我意识到犹太机构在原则上需要我们的道义支持。在当时来讲，我认为我并不是其机构的成员。但是几个星期后，我发现我错了。除了原则上，我个人有义务去支援和帮助这个机构。

2004年7月，我收到了经由华盛顿的犹太大屠杀博物馆寄来的我父亲在犹太机构的档案文件。文件中记录的是我父亲申请我们一家移民所需路费的请求。简单地说，我能在美国生存要归功于当初维也纳犹人机构的慷慨解囊。

虽然Häupl市长成功地缓解了犹太机构的破产，一些待在维也纳的犹太人觉得在奥地利对于他们自己和子女来说是没有将来的。维也纳的犹太人很少，目前只有大约9000维也纳人正式登记为犹太人，另外可能有8000人没有登记身份。犹太人的数量如此之少是由于原来社团中的存活者以及战后回到维也纳或是从东欧移居过来的犹太人很少的缘故。这也是反映了奥地利政府在扭转犹太人不断迁出问题上的失败。

维也纳今天的局势令我想起了Hugo Bettauer在1922所写的讽刺小说《没有犹太人的城市：一个关于后天的小说》。在书中，Bettauer描述了一个未来的维也纳，控制城市的反犹太政府驱逐了所有的犹太居民，包括那些转信基督教的人，因为尽管如此，他们也是不能信任的。没有了犹太人，维也纳的学术和社会生活如经济情况一样不断恶化。一

个人物这样描述一个没有犹太人的城市：

我总是睁大眼睛、竖着耳朵，在早展当我买东西的时候、在音乐厅、歌剧院以及在电车上时。我也听到人们越来越渴望回想过去、谈论过去，好像那曾是一段非常美好的时光……“过去当犹太人还在这里的时侯”，他们以每种可能的但从来不是仇恨的语调这样说；我想人们是因为没有了犹太人的存在而觉得寂寞了。

Bettauer在书中虚构的城市最后别无选择，只能恳求犹太人回到维也纳。但可悲的是，故事的结局在今天犹像八十年前那样显得虚幻而不真实。

我在2004年9月回到维也纳去参加座谈会论文集的发行，并且参加了OrdenPourle Merite的秋季会议。Orden于1748年由普鲁士的伟人Frederick建立，由杰出学者、科学家和艺术家组成，其中有一半成员是德国人还有一半是会说德语的外地人。另外，我和Denise在我们子女的鼓励下决定到维也纳最大的犹太教会堂去过赎罪日。

当我们到达犹太教会堂时，那里已被安全晵卫们包围了起来，以防有反犹太的奥地利人和阿拉伯人引发暴力事件。在被准许进入后，我们发现圣会已经在相应的男士和女士区给我们预留了第一排的位子。在仪式进行过程中，教会的Paul Chaim Eisenberg祭司想向我表示敬意，邀请我走上台，掀起放着圣经旧约之首五卷卷轴的诺亚方舟的门帘。刹那间我的眼睹充满了泪水，仿怫冻结在座位上，一动也不能动。

第二天，我去参加了Orden的会议。在那儿我们遇到一个奥地利的荣誉协会的成员，并去听了已80岁高龄的著名且精力旺盛的城市地理学家Elisabeth Lichtenberger发表的一个关于欧洲未来前景的讲座。她已出版多本地理书籍，其中包括对维也纳的社会和经济结构的一项重要研究。在午餐休息时阆，Lichtenberger询问我在奥地利和美国的生活的差异。我告诉她不该问我：因为对我来说，根本没有比较可言。我在1939年逃出了维也纳以保存性命，但我在美国却过着享受特别恩典的日子。

然后，Lichtenberger弯下身子对我说；让我告诉你在1938年和1939年发生了什么事情。当时的维也纳有很多人失业，在我自己家里我就能感觉到，人们很贫穷而且压抑。犹太人控制了所有的一切——银行以及报社。大部分医师是犹太人，他们简直是在榨干这些穷困人们的每一分钱。那真是可怕。那就是后来的一切发生的原因。

开始我以为她是在开玩笑，但是当我意识到她是认真的时候，我情不自禁对她咆哮：“我不敢相信你竟会这样对我说话！你这样一个学者，竟然盲目地在散布反犹太的纳粹宣传!”

在接下来的几分钟内，我们桌子周围的所有人都震惊地看着我继续斥责她。最后，发觉自己说的话对她没什么作用，我背过身去和在我另一边的一个人说话。

我与Lichtenberger的正面交锋，是我在2004年9月的那次维也纳之行中，与三个不同年龄阶段的奥地利人所进行的三次启迪性的谈话之

一。第二次是与一个大约50岁的妇女交谈，她出生在维也纳，是Orden中一个奥地利同事——量子物理学家Anton Zeilinger——的秘书。她当时对我说："我很高兴在去年的座谈会上读到了你的评论。直到那时我才知道有水晶玻璃之夜这回事!"最后一次发生在一个宾馆大厅，当时一个认出我的年轻的奥地利商人对我说："你又回到维也纳真是太好了。对你来说这么做一定很不容易！"

这些观点可能正清晰地反映了奥地利人对犹太人的不同态度，而这些态度在很大程度上是由年龄决定的。我希望这三代人态度的分歧可以促使奥地利反犹主义的减少。甚至在维也纳的一些犹太人也发现了这点。

除此之外，还有另外两件更振奋人心的事情发生。第一件事发生在书籍出版发行会上。当维也纳大学的校长Ceorg Winkle介绍我的时候，他承认了维也纳大学曾与纳粹党人合作，并且为此表示歉意。"维也纳大学已经等待了太久才开始自省，以及清楚地表明自己参与了国家社会主义的运动。"

第二件事发生在曾是哈布斯堡王朝的皇宫赫夫堡（Hofburg），当时我正与Orden参加的一个社交场合。刚到维也纳的时候，我就已经知道，4年前邀请我组织座谈会的Klestil总统最近已经去世了。在赫夫堡我见到了奥地利新当选的总统Heinz Fischer。他立刻就认出了我，并邀请Denise和我稍后与他们夫妇到萨克大酒店共进晚餐。Fischer总统告诉我们，他妻子的父亲曾在1938年被纳粹党关到集中营里，在他获得瑞典的签证时才得以获释。他和夫人都一直鼓励波普和其他犹太移民返回维也纳定居。

奥地利的新任总统甚至比前任总统更加关心维也纳犹太人的生活。另外，在被迫离开维也纳的65年后，实在令人振奋的是，奥地利的总统邀请我在萨克大酒店一起共进晚餐，并一起直言不讳地谈着维也纳的犹太人生活。

10月4日，也就是我们在维也纳停留的最后一天，Denise和我在去机场的路上经过Severingasse街8号时停了一会。我们没有进那套公寓，也没有去看一看65年前我曾住过的小房间。我们只是站在外面，看着几缕阳光照射在那斑驳的木门上。我的内心出奇地平静：庆幸自己当时逃离了这栋楼，逃过了大屠杀的劫难，一直活到现在。

第30章 从记忆中学习：前景展望

在从事了50年的教学和研究后，我依然觉得在大学（哥伦比亚大学）里进行科研工作是一件乐趣无穷的事情。一般来说，我先思考记忆如何运作，接着提出记忆如何保持的假设，然后与学生和同事一起讨论那些想法，最后再以实验结果来验证假设。在这一系列过程中，我能获得极大的快乐。我一直努力探索着科学的奥秘，并且在此过程中获得孩童般的天真、快乐、好奇和惊喜。现在我尤其想去研究认知神经生物学，与我最初热爱的精神分析不同，这是一门在过去50年中飞速发展的科学。

在回顾往事的时候，我深感自己的早期生活并没有激起我对生物学的兴趣，或将成为我学术生涯的动力源泉。如果我没有在Harry Grundfest的实验室里体会到通过实验研究去发掘新事物的兴奋之情，我想自己一定已经从事了一个迥然不同的职业，过着截然不同的生活。在医学院的前两年，我上了一些基本的科学课程。但直到我真正开始做实验的时候，我才发现所受的科学教育是后来从事自己喜欢的事情的一个先决条件，包括研究药剂、照顾病人、了解他们的病痛以及准备成为一名精神分析学家。我惊讶地发现，实验室中的工作，与幽默风趣且富有创新精神的人一起合作科学研究，这是与上课和阅读科学书籍截然不同的。

事实上，我发现一天又一天的科学研究、探索生物学奥秘的过程，不仅会在学识上得到丰厚的报偿，在情感上和社交上也有所得。做实验会使我产生一种发现新的世界奇迹般的雀跃。另外，科学研究是在一种浓厚的、乐趣无穷的社会情境中进行的。在美国一个生物科学家的生活是一种充满讨论和辩论的空间——这也显然是钻研犹太法典的传统。但我们不是注释一篇宗教经文，而是注释那些数百万年以来的演化过程的内容。很少有其他类型的工作能够使你在拥有与不同年龄的同事、类似学生和导师之间的友谊之情的同时，与他们一起获得有趣的科学发现。

美国科学界的社会结构鼓励这种友情的产生和维持，现代生物学实验室的合作，不仅从上到下充满了活力和张力，从下到上也同样重要。美国大学里的生活可以消除同事们在年龄和阶层之间的隔阂，对此我十分欣慰。对我的思想影响很大的法国分子遗传学家Francois Jacob告诉我，他的首次美国之行中印象最深的一件事，就是研究生们用名而不是姓来称呼一个世界闻名的DNA生物化学家Arthur Kornberg。这点对我来说并不足为奇。Grundfest、Purpura和Kuffler总是将我和他们的学生一样地平等对待。但这将不会也不可能发生在奥地利、德国、法国，甚至是1955年的英格兰。由于美国科学界的平等主义特性，年轻人在他们有任何想法时可以都直言不讳，并且会被其他人听取。因此，我不仅从我的导师那里学到东西，每天与我的研究生和博士后同事进行交流也使我受益匪浅。

说起我在实验室一起合作的学生和博士后同事，我想起了文艺复兴时期艺术家Andrea del Verrochio的绘画工作组。在1470年到1475年期

间，这个工作组的成员包括一代又一代极具天赋的年轻艺术家，比如曾在那里学习并对Verrochio所画的作品做出主要贡献的达•芬奇（Leonardo da Vinci）。直到今天，当人们看到挂在佛罗伦萨乌兹（Uffizi）画廊的《耶稣受洗》的作品时，都会指着它说："那左边美丽的半跪着的天使是1472年达•芬奇所画的。"与此类似的是，当我在做演讲、把海兔的神经细胞和突触的画面投射到礼堂屏幕上时，我告诉我的观众："这个新的文化系统是由Kelsey Martin提出的，这种CPEB激活和抑制剂是由Dusan Bartsch发现的，而这些在突触处不可思议的锯齿状分子是Kausik Si发现的！"

科学团体不仅在美国，而且在整个世界都具有最好的平等主义和共同目标的意识。我很高兴我和我的同事们对大脑记忆储存机制的研究已经获得了初步的成果。但更使我自豪的是，我成为了发展新兴的认知神经科学领域而做出贡献的世界级科学家中的一分子。

在我的职业生涯中，生物学团体已经在理解基因的分子特征、以基因代码去解读人类的整个基因组以及揭示许多人类疾病的基因学基础等一系列研究中获得了巨大进步。现在我们正站在理解包括精神障碍在内的心理功能的起跑线上，也许有一天，意识的生物学基础也将被掀开其神秘的面纱。在过去50年间，生物科学领域所获得的成就——各种生物科学之间的综合——是显著的，曾经是描述性科学的生物学现在已变成具有严密的机械式水平的科学，并且能够从中获得可与物理学及化学相提并论的成就。在我进入医学院的时候，大多数的物理学家和化学家都将生物学视为"软科学"；而今天，物理学家和化学家正和计算机科学家、数学家和工程师一起涌入生物学领域。

我在这里举一个生物科学领域融合现象的例子。在我开始采用细胞生物学技术将海兔的神经元与其脑功能和行为联系起来的不久之后，Sydney Brenner和Seymour Benzer也开始在其他两种简单动物的实验中尝试通过基因学方法将神经元与大脑和行为联系起来。Brenner研究了一种在其中央神经核中只含有302个细胞的蠕虫（C.elegans）的行为；而Benzer研究的是果蝇（Drosophila）的行为。每个实验方法都有其特别的优势和缺点：海兔有形状大、易得到的神经细胞，但对于传统的基因学研究并不是最佳的实验对象；蠕虫和果蝇则非常适合于基因学实验，但是他们的神经细胞很小，对于细胞生物学研究就不太适合。

20年来，这些实验方法在不同的传统惯例下以独立的形式发展，它们之间固有的内在联系并不十分清楚。但是，现代生物学的力最已经渐渐拉近了它们之间的距离。在海兔的研究中，利用起初的重组DNA技术以及现在接近完整的基因组中的DNA图，我们实现了单个细胞内的基因转移和控制。而反过来，细胞生物学的新发展和更多复杂行为分析方法的引入又使利用细胞方法研究果蝇和蠕虫的行为变得可行。因此，深刻表现基因和蛋白质生物学特点的分子守恒现象目前在细胞、神经回路、行为和学习的生物学研究中皆可被观察到。

从事科研职业虽然能够获得很大的成功和满足感，但是一点也不容易。在我的职业生涯中，我经历了许多非常开心的时刻，并且每一天的

工作都充满极好的学术氛围。但是从事科学研究的乐趣是从探索那些较不为人所知的知识领域获得的。像其他涉险未知领域的任何人一样，我也有时会觉得孤独、不确定，感到前进道路并不平坦笔直。每当我开始一个新课题的时候，都有一些善意的朋友和同事给我反对的意见。我不得不学会适应这种不安全感，并在关键问题上相信自己的判断。

我的经历并不是独一无二的。许多曾在尝试追求新突破时遭遇困难和挫折的科学家，都会收到类似劝他们不要去冒险的建议。但是对我们中的大部分人来说，不要再往前走的警告只会激起我们的冒险精神。

我生活中感到最困难的一次职业抉择就是离开精神病治疗这一较稳定的工作，转而去进行未知的实验研究。虽然我是一个经过全面训练的精神病医师，并且也喜欢和病人打交道，但是我在1965年还是决定将自己投身于科学研究。在Denise和我一起商议并做出决定后，我就怀着乐观的心情，和她一起度过了一次短暂的假期。我们接受了好朋友Henry Nunberg的邀请，到他父母在纽约的约克镇高地（Yorktown Heights）的夏季别墅住了几天。Henry当时正在争取我所在的麻省精神健康中心的住院医师资格。Denise和我跟他的父母都比较熟悉。

Henry的父亲Herman Nunberg是一位杰出的精神分析学家，也是一个很有声誉的教师，我十分喜欢他的教科书，因为其内容编得非常清晰。他在精神病理学方面有着虽然教条但很宽泛的兴趣。在我们首次一同进餐的时候，我热情地叙述了自己研究海兔的新的职业规划。当时Herman用一种惊奇的眼神看着我说道：“我觉得你的精神分析技能似乎并没有十分成功；你似乎从未处理好自己的移情。”

我觉得他的评论幽默但文不对题。那是在20世纪60年代许多美国精神分析学家的看法，他们不能理解为什么脑研究与心理分析学有一致的兴趣。如果Herman今天还活着，他定是不会对一个由精神分析方向转向脑科学研究的精神病医师作出这样的评价了。

这个主题在我职业生涯的前20年周期性地重复发生着。1986年，当耶鲁大学精神病学系的Morton Reiser主任退休时，他邀请包括我在内的一些同事，以他的名义举行一个座谈会。受邀人之一是与Reiser关系密切的合作人Marshall Edehon，他是耶鲁大学精神病学院的教授以及教育和医学研究的负责人。在这个讲座中他提出，将精神分析的理论与神经生物学基础相连，或是尝试研究不同的心理加工是如何由大脑的不同系统调节的努力，这是一种深刻的逻辑混淆的表现。他还指出，精神和躯体必须分别来进行研究。我们不能寻找它们之间的因果联系，精神和躯体之间的区别并不仅仅是由于我们当前思维方式有局限、欠缺方法学上的研究途径，在它们之间有一道将来任何发展都不可逾越的逻辑上和概念上的鸿沟。

回到家后，我写了一篇关于学习和记忆的论文。在论文中我指出，所有的心理加工，从最普通的到不寻常的，都是由大脑产生的。另外，所有的精神疾病，无论是什么症状，都一定与大脑某部分的异变有关。而Edelson在讨论中提出，他同意精神疾病是脑功能障碍的表现，但是弗

洛伊德描述的以及精神分析学家在就诊过程中发现的精神障碍，如强迫症和焦虑症，是不能用大脑功能来解释的。

Edelson的观点以及Herman更针对个人的判断都是特殊的极端观点，但是他们的想法是那个时候很大一部分心理分析学家的代表。这些偏颇的观点，尤其是不愿在神经科学更广泛的范围内思考精神分析学，阻碍了其在新近生物学快速发展的黄金时期取得应该的进步和发展。那时，也许Herman或者甚至是Edelson不是真正认为精神和大脑是分离的，只是他们或许不知道该如何将两者结合起来。

从20世纪80年代以来，脑和心理的联系方式已经越来越明确。因此，精神病学也已开始发挥新的作用。它不仅是现代生物学的受益者也是其促发因素。在过去几年中，我发现精神分析领域中的研究者开始对心理生物学萌发强烈的兴趣。现在我们明白了每种心理状态都是与脑功能相对应的，每种精神障碍也是与大脑功能的损伤有关。因而对精神障碍的治疗可通过改变大脑的结构和功能来实现。

我从研究哺乳动物的海马转到研究海兔的简单学习方式时发现了一种不同于普遍观点的现象。当时研究哺乳动物的科学家都有一种强烈的共识，那就是哺乳动物与低等的脊椎动物如鱼类和青蛙的脑是完全不同的，前者比无脊椎动物要复杂得多。Hodgkin、Huxley和Katz通过研究鱿鱼的巨大的轴突和青蛙的神经——肌肉突触提供了研究神经系统的基础，但是那些哺乳动物的顽固派研究者将这视为一个特例。他们勉强承认所有的神经细胞都是类似的，但是认为脊椎动物和无脊椎动物的神经通路和行为是截然不同的。这个观点一直到分子生物学开始揭示基因和蛋白质在进化过程中是保持不变的这一事实才被彻底推翻。

最后，研究简单动物所发现的学习和记忆的细胞和分子机制是否能推广到更复杂的动物这一问题仍然存在争议。具体来说，对于敏感化和习惯化是否是学习的有效记忆形式观点不一。在自然环境中研究动物行为的生态学者强调这两种简单的记忆形式的重要性和一般性。但是行为主义者强调学习的最初联系形式，比如经典和操作性条件作用，而这两种形式显然是更加复杂的。

这些争议最终以两种方式得到了解决。第一，Benzer证明了，已被我们发现对海兔的短时敏感化过程具有重要作用的cAMP只在更复杂的动物进行更复杂形式的学习时才是必需的，例如果蝇的经典条件反射。第二，也是更加富有戏剧性的一点，首次在海兔的研究中确定的CREB这一调节功能的蛋白质，被证明是各种有机体（从蜗牛到苍蝇到老鼠到人）进行不同形式的学习时，从短时记忆向长时记忆转换过程中的重要成分。研究还发现，学习和记忆以及突触和神经元的可塑性，其整体上的加工原理和机制是相同的，但在分子水平上的加工却有所不同。

在大多数情况下，在尘埃落定之前，这些争议对于科学发展来说是有益的：它们将问题范围缩小，推动科学前进。对于我来说很重要的是我们正在朝着正确的方向前进。

新兴的认知神经科学今后将朝着什么方向发展呢？在关于记忆储存

的研究中，我们现在正处于一座大山区的丘陵地带。我们已经对记忆储存的细胞和分子机制有了一定的了解，但是我们需要进一步了解这些机制的认识，并发展到理解记忆功能系统的特性：哪些神经回路对于各种记忆方式来说是重要的？对一张面孔、一个场景、一种音调或是一次经历的内在表征是如何被编码到大脑中的？

将起点从我们现在所处的阶段转到我们想要达到的目标，我们必须对怎样研究大脑进行概念上的转变。改变之一就是将还原论的研究方法，研究单个蛋白质、单个基因、单个细胞，到研究大脑中更复杂的系统，即把许多蛋白质、神经细胞的父杂系统、整个器官的功能组合起来的机制。细胞和分子方法的研究一定将会获得更多重要的发现，但是单靠这两种方法是无法揭示神经回路的内在表征或是回路之间的相互作用的，而这些却是联系从细胞和分子的神经科学到认知神经科学的关键步骤。

要发展一种能够将神经系统与复杂的认知功能相联系的方法，就必须在神经回路水平上分析不同模式的神经回路活动是如何整合成一种连续表征的。要研究我们如何知觉和回忆复杂的经历，我们就需要确定神经网络是如何组织的，注意和意识是如何调节和重构这些网络中的神经细胞活动。因此，生物学必须根据选择的模型系统，把注意力更多地集中到非人类的灵长类和人类身上。为了达到这一目标，我们就需要发展可应用到人类被试和动物被试实验中的更好的成像技术，以揭示单个神经元和神经元网络的活动。

上述考虑使我想知道，如果要开始新的研究我需要解决哪些问题，是否重新开始了。对于要解决的科学问题，我有两个基本要求。第一就是它可以使我开拓一个新的研究领域，并且会需要很长的时间去研究，因为我喜欢长期的奋斗目标，而不是短暂的冒险；第二，我乐于在两个或更多的学科之间的边缘领域去寻求解决问题的答案。我心中的偏好使我发现了三个很吸引我的问题。

第一，我想要了解感觉信息的无意识加工是如何发生的，以及有意识的注意是如何指导大脑中保存记忆的机制的。只有弄清楚这个问题，我们才能以生物学上有意义的术语，来表达在1900年由弗洛伊德首先提出的意识和无意识的冲突，以及有关记忆的理论。因此，我十分赞同Crick和Koch提出的观点，即选择性记忆不仅仅本身十分重要，它还是通向意识的有效途径之一。我想发展一种还原论的方法来解决注意的问题，即研究当有机体注意周围环境时海马中的位置细胞如何产生持久的空间地图。注意的聚光灯效应的特征有哪些？注意如何使参与空间记忆的神经回路进行最初的记忆编码？除了多巴胺，在动物集中注意时还需要哪些大脑调节机制？它们是如何加入进来的？它们是否是利用一个锯状（prion-like）机制来稳固位置细胞以及长时记忆？很显然将这些研究扩展到对人类的研究中将是很有意义的。注意是如何沿着心理时间拉回到我们一家在维也纳的那间小公寓的呢？

第二个吸引我的问题，是人类的无意识与有意识心理加工的关系。首先由赫尔姆霍茨率先提出我们对于自己心理生活的很多部分是无意识

的这一思想后来成为精神分析学派的核心思想。弗洛伊德提出一些有趣的观点认为大多数心理加工都是无意识的，但是通过注意可以使之变成有意识的。现在许多神经科学家都赞同这个观点：我们绝大多数的心理活动都是无意识的，它只通过文字和图像的形式而变得有意识。通过研究精神障碍状态下无意识过程的变化以及这些障碍可能的治愈方法，脑成像技术可以被用来将精神分析与脑解剖结构和神经功能相联系。基于无意识心理加工的重要性，我们认为现代生物科学可以使我们进一步了解这些知识。

最后，我想将分子生物学应用到我的研究领域——认知分子生物学，以及Denise的研究领域，社会学，并发展为一门全新的分子社会生物学。一些研究者已经有了良好的开端。洛克菲勒大学的遗传学家Cori Bargmann已经研究了蠕虫（C.elegans）因喂养方式不同而产生的两个变种，一个是孤独型，独自寻找食物；另一个是社会型，成群觅食。这两者之间的唯一差别就是一种氨基酸不同地共享一个受体蛋白质。将社会型蠕虫的这种受体移植到孤独型蠕虫体内会使这个孤独型蠕虫变成社会型。

雄性果蝇的求爱行为是由一种关键的蛋白质所控制，这种蛋白质被称为“fruitless基因”。“fruitless”基因有雄性和雌性两种形式。Ebru Demir和Barry Dickson已经发现，当雄性形式的“fruitless”基因移到雌性体内，该雌性果蝇将会对其他雌性果蝇进行求爱行为，或是向带有雌性特征气味和信息素的雄性果蝇求爱。Dickson此后还发现“fruitless”基因是形成与求爱和性行为有关的神经回路所必需的。

意大利神经科学家Giacomo Rizzolatti发现，猴子在用手做一个特殊的动作的时候，比如将一个花生放到嘴里，就会激活前运动皮层的一组神经元。值得注意的是，当一只猴子看着另一只猴子（或者一个人）将食物放进嘴里时，也会激活同一组神经元。Rizzoiatti把它们称为“镜像神经元”（mirror neumn），并认为它们使人们对模仿、识别、移情和模仿发音的能力等人类交流的内在心理加工过程有了初步的了解。Vilayanur Ramachandran已经在人的前运动皮层找到了对应的神经元。

从刚刚的三项研究中我们叫以看出，一方面一个生物学的全新领域止在发展，一方面它们正试图揭示我们人类之所以成为具有社会意识能互相交流的生物的原因。这些宏伟的目标或许不仅可以发现使具有凝聚力的团体成员之间产生认同感的因素，而且能够使我们对与恐惧、憎恨和排外有紧密联系的种族主义形成的原因有一定的了解。

经常有人问我：“从精神病治疗的训练中你学到了什么？那段经历是否有助于你从事神经科学的工作？”

我总是奇怪为什么会有这样的问题。因为精神病治疗的训练和我对精神分析的兴趣是我进行科学思考的核心，它们给我提供了对行为的看法，而这极大地影响到我的几乎所有研究方面。如果我跳过住院医师的实习期，更早地到法国的分子生物实验室去，我可能会更早地研究基因控制的分子生物学。但是受精神病学和精神分析学的启迪，激发了我对

有意识和无意识记忆的兴趣。因此，我最初作为一个积极精神分析学者的职业，并不是一段弯路，而是我至今为止所取得成就的极为重要的教育背景。

那些新来的想做研究的医学研究生，常常问我，是否他们需要参加更多的基础课程，还是应该立即进行研究。我总是鼓励他们进入一个好的实验室。很显然，课程知识是重要的，我在国家心理健康研究所的时候仍然去上课，而且直到今天，我还继续从讨论、会议、同事以及学生那儿学习。但是阅读你亲身实验有关的科学文献比看那些摘要更有意义、也更令人愉快。

不管多么微小，没有什么比获得一个新发现更令人兴奋和激动的了。新的发现使人第一次能看清自然的一部分，自然运行奥秘的小部分谜团。一旦我遇到一个问题，我发现从整体的角度去了解早先其他科学家的想法是极为有益的。我不仅想知道哪些方向的观点被证实，还要了解其他思想无法被证实的原因。所以，弗洛伊德的心理学以及学习和记忆领域的早期研究者詹姆士、桑代克、巴甫洛夫、斯金纳和奈瑟尔[43]对我的影响很大。他们的想法、甚至他们的错误都为我后来的研究提供了极其丰富的文化背景。

另外，我认为大胆地去解决闲难的问题，尤其是那些最初看起来零乱、无组织的问题也是很重要的。我们不应该害怕去尝试新的东西，例如从一个领域转到另一领域，或是在不同学科的交界区域进行研究，因为那些最为有趣的问题常常是处于这钱边缘区域。在我与Grundfest和Purpura一起工作前，我对科学研究没有任何有用的准备；当我加入Jimmy Schwartz的研究时，我对生物化学了解甚微；当Richard Axel和我开始合作时，我对分子遗传学一无所知。在每种情况下，尝试新的事物都会引起焦虑但同时也是令人愉快的。用几年时间去尝试新鲜的、原创性的事情，要比进行那些每个人都在做或是别人能和你做得一样好的常规实验来得更有价值。

在所有事情中我觉得最重要的一点是，确定一个需要长时间作业的问题或是一组相互关联的问题。我幸运地在设开始选择了一个有趣的问题——海马和记忆，然后采断地转向研究一种简单动物的学习。这两个问题都具有较大的学术深度和广度，也使我经历了许多实验的失败和情绪的低落。

因此，我没有经历过一些同事所描述的那种不适：在中年时会开始觉得正在进行的科学研究变得无趣而转而从事其它事情。我已经参加了许多不同的非研究性的学术活动，比如编写教科书、加入了哥伦比亚的学术委员会以及协助成立了一个生物技术公司。但我做那些事情从来都不是因为我厌倦了科学研究。Richard Axel将信息的增值——在一个人脑子里获得新的有趣的发现——称作一件上瘾的事情。当Richard发现新的信息已经出现，他就会如我们中很多人一样变得怅然若失。

在我们的工作和家庭之外，令Denise和我十分着迷的事情就是享受音乐和艺术了。当我们1964年12月从波士顿搬到纽约时，我们买了一座

有上百年历史的房子，位于布朗克斯[44]的Riverdale区，房子有木栅栏，可以眺望哈德逊河。在过去的几十年里，我们用绘画艺术品——铜版画、素描、油画和装饰艺术品（一种在维也纳和法国很有渊源的艺术形式）装扮着我们的家。我们收集Louis Majorelle、Einik Galle和Daum设计的法国艺术风格的家具、花瓶和台灯。这个兴趣缘于Denise。她母亲送我们的结婚礼物是Galle为他第一次的参展所设计的一款漂亮的茶几，这成为引发我们沉溺于收集的起因。到纽约后，我们开始将最初在1962年收集绘画艺术品的兴趣集中到奥地利和德国表现主义派的作品——奥地利的Klimt、Kokoschka、Schiele和德国的Max Beckmann、Emil Nolde和Ernst Kirschner。这个兴趣则来自于我。几乎每个生日——有时还没等到生日——我和Denise就会买一个认为对方会喜欢的东西。大多数时候我们会一起挑选。在我写这些的时候，我开始怀疑我们的这种行为可能只是想去重新抓住那已消逝的青春。

回顾往事，从维也纳到斯德哥尔摩似乎是一段很长的旅程。及时离开维也纳使我能够在美国开始一种极为幸运的生活。我在美国所体验的自由及其学术环境，使我和许多其他人那样，有可能获得诺贝尔奖。在我认识到生活有多么压抑的维也纳，我受到了历史和人文学科的教育，也很高兴后来最终转到了至今还似乎过于乐观的生物学领域。

偶尔，在疲倦而又愉快的一天快要结束时，我看着哈德逊河在窗外渐渐沉入暮色，思考着自己的科研生涯，发觉自己也会诧异于自己正在做的事情。当初进入哈佛大学是为了成为一名历史学家，离开那儿是为了当一个精神分析学家，然后又抛弃了这个想法，跟着感觉走，认为真正理解心理必须通过脑的分子之路。……直觉、无意识思维，还有那似乎遥远而虚幻的诺贝尔得奖电话，让我充分享受着每一天的生活。

参考文献

（略）

描述

[←1]

冯德培（1907-1995）：神经生理学家.中国科学院院士.美国科学院外籍院士。1933年获英国伦敦大学溥士学位.中国神经肌肉生理学研究的开拓者。1946年曾经在Eric Karnlel工作过的洛克菲勒研究所进行合作研究。其经典研究是观察分析了脊椎动物的神经肌肉突触的强直后增强效应（post-tetanicpoicntiation.PTP)。

[←2]

蒲慕明（1948-　）：神经生物学家，从事轴突导向和突触可塑性的分子与细胞机制研究。现任美国加州大学伯克利分校分子与细胞生物学系讲座教授，神经生物学部主任，中国科学院神经科学研究所所长。
1988-1995年任美国哥伦比亚大学教授期间，曾与EricKandel共事，(孙琦译)

[←3]

Alzheimer’s disease，一种常见的老年痴呆症——译者注

[←4]

Elias Canetti，1981年诺贝尔文学奖得主——译者注

[←5]

Haggadah，犹太教经典《塔木德》中解释法律要点用的传奇轶事或寓言——译者注

[←6]

约80公里——译者注

[←7]

当时的维也纳市长——译者注

[←8]

当年犹太人被迫用牙刷清洗反德标语——译者注

[←9]

800米——译者注

[←10]

Ronald的昵称——译者注

[←11]

约1600米——译者注

[←12]

即纳粹主义——译者注

[←13]

意指生物学基础——译者注

[←14]

Robert的昵称——译者注

[←15]

Chardonnay，一种类似夏布利酒的无甜味白葡萄酒——译者注

[←16]

约80公里——译者注

[←17]

曾获1906年诺贝尔生理学或医学奖——译者注

[←18]

曾获1932年贝尔生评学或医学艾——译者注

[←19]

一种葡萄糖脑苷脂代谢的遗传病——译者注

[←20]

曾获1963年诺贝尔生理学或医学奖——译者注

[←21]

186000英里/小时，近30万公里/小时——译者注

[←22]

相当于27.4米/秒——译者注

[←23]

大约30米/秒——译者注

[←24]

也称为血清素，semonin，特别是在中国台湾地区——译者注

[←25]

Woody Allen，即纽约喜剧之王——译者注

[←26]

这里称为系统——译者注

[←27]
Aplysia，一种13厘米长的海参，浅黄色，带着紫色的纹理，又称为sealing——译者注

[←28]

约0.3米——译者注

[←29]

这就是我们所说的“适应”——译者注

[←30]

毕加索作品集——译者注

[←31]

约32公里——译者注

[←32]

Battle of the Bulge，直译应为“突出部战役”——译者注

[←33]

Schwartz的昵称——译者注

[←34]

Kuffler的昵称——译者注

[←35]

等于27米/秒——译者注

[←36]

Steven的昵称——译者注

[←37]

参见第2章——译者注

[←38]

美国志愿者服务组织——译者注

[←39]

即WalterGilbert的昵称——译者注

[←40]

中国叫“早老性痴呆”——译者注

[←41]

身心疾病——译者注

[←42]

Delphi，希腊古都，因太阳神Apollo的神殿而著称——译者注

[←43]

Ulric Neisser，认知心理学的奠基人——译者注

[←44]

Bronx，纽约市最北端的区——译者注

Table of Contents

追寻记忆的痕迹
译者序
中文版序
序言
第一卷
- 第1章 个人记忆与记忆存储的生物学基础
- 第2章 维也纳的童年生活
- 第3章 美国的教育

第二卷
- 第4章 每次一个细胞
- 第5章 神经细胞的谈话
- 第6章 神经细胞之间的对话
- 第7章 简单与复杂的神经系统
- 第8章 不同的记忆，不同的脑区
- 第9章 寻找研究记忆的理想系统
- 第10章 学习的神经类似物

第三卷
- 第11章 突触联系的强化
- 第12章 神经生物和行为学中心
- 第13章 简单行为也能被学习调控
- 第14章 经验改变突触
- 第15章 个体化的生物学基础
- 第16章 分子与短时记忆
- 第17章 长时记忆
- 第18章 记忆基因
- 第19章 基因与突触的对话

第四卷
- 第20章 回到复杂记忆中
- 第21章 突触也保留了最美好的记忆
- 第22章 大脑对外部世界的记忆
- 第23章 集中注意力

第五卷
- 第24 章 一颗小红药
- 第25章 老鼠、人类与心理疾病
- 第26章 治疗精神病的新方法
- 第27章 生物学与精神分析思想的复兴
- 第28章 意识

第六卷
- 第29章 斯德哥尔摩与维也纳
- 第30章 从记忆中学习：前景展望

参考文献

描述